IL

POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE
DIRETTORE
DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA

SEZIONE MEDICA

Vol. XII — Anno 1905

ROMA
N. 219 — Corso Umberto I — N. 219
—
1905

COLLABORATORI EFFETTIVI

SEZIONE MEDICA

Volume XII.

BACCELLI prof. **GUIDO**, Direttore dell'Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma.

Appiani dott. Giulio, già allievo interno della Clinica medica della R. Università di Padova. Pag 133, 180.

Ascoli prof. Vittorio, incaricato di patologia speciale medica nella R. Università, medico primario negli Ospedali di Roma. Pag. 22, 49, 485, 533.

Barbagallo dott. Pietro (Catania). Pag. 282.

Biancone dott. Giovanni, Scuola di neuropatologia della R. Università, medico primario di 2ª classe nel Manicomio di S. Maria della Pietà di Roma. Pag. 341, 389.

Ciaccio dott. Carmelo, Laureana di Borello. Pag. 177.

Crispolti dott. Carlo Alberto, già assistente alla Clinica medica generale della R. Università di Pisa. Pag. 356.

De Giovanni prof. Achille, direttore della Clinica medica della R. Università di Padova. Pag. 97.

Di Mattei dott. Emilio, assistente nell'Istituto di medicina legale e libero docente di medicina legale nella R. Università di Catania. Pag. 519.

Fornaca dott. Luigi, primo assistente nell'Istituto di Clinica medica generale e libero docente di patologia speciale medica dimostrativa nella R. Università di Torino. Pag. 307.

Galdi dott. Francesco, assistente nella Clinica medica della R. Università di Padova. Pag. 133, 180.

Galli dott. Giovanni, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. Pag. 141.

Gavazzeni dott. Silvio, medico direttore nell'Istituto per le malattie nervose in Bergamo. Pag. 370.

Gervino dott. Attilio, assistente volontario nell'Ospedale Pammatone di Genova. Pag. 12.

Giannuli dott. Francesco, medico primario di 2ª classe nel Manicomio di S. Maria della Pietà in Roma. Pag. 75.

Grollo dott. Antonio, assistente nell'Ospedale civico di Treviso. Pag. 465.

La Torre prof. Felice, libero docente di Ostetricia e Clinica ostetrica, e di Ginecologia e Clinica ginecologica nella R. Università di Roma. Pag. 538.

Mari dott. Goffredo, assistente nella Clinica medica della R Università di Roma. Pag. 108, 172, 193, 263, 330.

Mingazzini prof. Giovanni, direttore della Clinica della malattie nervose della R. Università di Roma. Pag. 386.

Pagliari dott. Filippo, medico primario e direttore del Brefotrofio di Roma. Pag. 87.

Paladino-Blandini dott. A., assistente nel Laboratorio batteriologico e medico micrografico della Sanità pubblica di Roma. Pag. 213.

Pende dott. Nicola (Istituto di Patologia generale della R. Università di Roma), assistente negli Ospedali. Pag 122, 231, 514.

Piazza dott. Angelo, assistente nella Scuola di neuropatologia della R. Università di Roma. Pag. 32.

Pinna prof. Giuseppe, aiuto nella Clinica medica generale e libero docente di Patologia speciale medica dimostrativa nella R. Università di Cagliari. Pag. 402.

Puccioni prof. Giuseppe, aiuto nella Clinica oculistica e libero docente di Patologia e Clinica oculistica nella R. Università di Roma Pag. 378.

Rivalta dott. Fabio, medico primario nell'Ospedale civile di Cesena. Pag 437, 494.

Romani dott. Dario, assistente nella Clinica medica generale della R. Università di Siena. Pag. 1.

Santini dott. Alfredo, aiuto nella Clinica medica generale della R. Università di Siena. Pag. 1.

Schupfer prof. Ferruccio, incaricato di Dietetica e Terapia clinica nella R. Università, medico primario negli Ospedali di Roma. Pag. 145, 241.

Serratrice dott. Roberto, assistente volontario nell'Istituto di medicina legale della R. Università di Roma. Pag. 413.

Sereni dott. Samuele, assistente nel Laboratorio di Istologia e Fisiologia generale della R. Università di Roma. Pag. 502.

Sforza dott. Nicola, aiuto medico negli Ospedali di Roma. Pag. 67.

Tarantini dott. R. (Istituto di Patologia generale della R. Università di Roma). Pag. 533.

Tedeschi prof. Ettore, assistente nella Clinica medica generale e libero docente di Patologia medica nella R. Università di Genova. Pag. 467.

Tommasi Crudeli dott. Corrado (Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma). Pag. 427.

Zeri prof. Agenore, incaricato di Semeiotica medica nella R. Università, medico primario negli Ospedali di Roma. Pag. 289.

Ziveri dott. Alberto (Istituto di clinica medica della della R. Università di Parma), assistente nell'Ospedale maggiore. Pag. 237.

INDICE ALFABETICO DEI LAVORI PUBBLICATI

SEZIONE MEDICA

Volume XII.

Anno XII. Roma, gennaio 1905 Vol. XII-M. (fasc. 1).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Clinica medica generale della R. Università di Siena
diretta dal prof. V. Patella.

Ricerche comparative sul potere agglutinante ed emolitico degli essudati e trasudati — Loro valore diagnostico differenziale.

Per i dottori ALFREDO SANTINI, aiuto, e DARIO ROMANI, assistente.

Le ricerche che stiamo per esporre hanno avuto per scopo di stabilire un confronto fra il comportamento del potere agglutinante ed emolitico dei sieri *essudati* e quello dei *trasudati* nelle varie malattie che abbiamo avuto occasione di osservare quest'anno in Clinica.

Per la tecnica di tali ricerche ci siamo serviti di quella comunemente usata da tutti per lo studio del potere agglutinante ed emolitico dei sieri, e che brevemente esponiamo.

Potere agglutinante. — Fu ricercato sui globuli dello stesso ammalato (*autoagglutinamento*) e su quelli di numerosi individui sani o ammalati (*isoagglutinamento*), mescolando una o due gocce di sangue fresco attinto dal dito di vari individui con cmc. 2 del siero in esame. Abbiamo riconosciuto inutile di servirci di emazie ottenute da sangue defibrinato (come il secondo di noi aveva fatto in altre ricerche), poichè per numerosi raffronti eseguiti abbiamo veduto che il risultato positivo o negativo non varia a seconda che si adoperino emazie provenienti da sangue defibrinato o no; però con sangue intiero il fenomeno è più

marcato e spesso visibile anche a occhio nudo, cosa che non accade adoperando sangue defibrinato.

Dopo agitato più volte il miscuglio delle emazie col siero, l'osservazione dello stato di esse veniva fatta al microscopio in goccia pendente; ma abbiamo quasi sempre notato, che allorquando il fenomeno dell'agglutinamento si verifica, esso, se è marcato, e se si è adoperato sangue intiero, agitando il tubetto si lascia apprezzare anche macroscopicamente per la sospensione di fiocchetti di emazie conglomerate, mentre quando l'agglutinamento non si è verificato il liquido rimane tinto in rosso e omogeneamente opaco.

Quando l'agglutinamento fu positivo, lo vedemmo verificarsi nel breve spazio di 20-30 minuti, di un'ora al più. Abbiamo considerato il fenomeno positivo all'osservazione microscopica quando esistevano aggruppamenti di numerose emazie più o meno stipate, in forma di una massa rotondeggiante e non a disposizione di pila di monete; negativo quando i globuli rossi si presentavano tutti separati tra di loro, e non abbiamo dato valore a qualche raro aggruppamento di essi, costituito da pochi elementi a contorni ben conservati

Potere emolitico. — Questo fu ricercato sulle emazie di coniglio (*eteroemolisi*) e sulle emazie umane di svariati soggetti sani o malati (*isoemolisi*).

La tecnica usata fu sempre la stessa in tutti i casi. Per ogni ricerca si praticava un piccolo salasso a un coniglio o ad un uomo (a seconda che si voleva procedere alla ricerca del potere eterolitico od isolitico) si defibrinava il sangue raccolto e dopo averne asportato il siero separatosi con qualche ora di riposo si faceva una sospensione di globuli al 5 per cento in una soluzione di cloruro di sodio al 0.85 per cento.

La miscela si disponeva in vari tubi da saggio, ponendone in cascuno 5 cmc., ed aggiungendo ad ognuno di essi quantità decrescenti di siero (1 cmc., 1/2 cmc., 1/10 cmc. per provetta); un quarto tubo si lasciava a sè con la sola miscela di globuli in cloruro di sodio senza aggiunta di siero, e questo ci serviva come tubo di controllo. Dopo ciò tutti i tubetti venivano riposti per 2 ore in termostato alla temperatura di 37° per favorire la produzione dell'emolisi.

Si giudicava dell'avvenuta o mancata emolisi dopo aver lasciati per 24 ore i tubetti in riposo in modo che tutte le emazie potessero essersi sedimentate al fondo della provetta, e si potesse osservare il grado di colorazione del liquido sovrastante resosi così limpido.

È noto che quando l'emolisi risulta negativa, il liquido dei tubetti resta perfettamente incolore; quando l'emolisi si è verificata esso invece si tinge in rosso più o meno carico a seconda del grado dell'emolisi avvenuta; quando questa è completa si ha tinta rosso emoglobinica intensa del liquido di ogni tubetto ed assenza di qualsiasi sedimento delle emazie rimaste completamente distrutte.

Nella tavola seguente ove sono riassunti i nostri risultati, abbiamo indicato con:

4 + l'emolisi completamente avvenuta, cioè la totale distruzione delle emazie;

3 + l'emolisi completa, ma con la persistenza di scarso deposito al fondo della provetta;

2 + la diffusione completa dell'emoglobina dai globuli, ma questi tutti depositati al fondo del tubo;

1 + la scarsa diffusione dell'emoglobina che tinge, circa per metà soltanto, la colonna liquida;

+ la minima fuoriuscita dell'emoglobina che si innalza solo per pochi millimetri al di sopra del deposito dei globuli intatti. In questo caso la emoglobina liberata dai globuli è in quantità così tenue, che dobbiamo accogliere con molta riserva questo fatto prima di affermare l'esistenza di un *vero* potere emolitico

in quel siero, che anche alla dose rilevante di 1 cmc. dà solo una così scarsa diffusione di emoglobina;

— l'assoluta mancanza di emolisi rivelata dal fatto che il liquido al quale furono mescolate le emazie dopo la loro sedimentazione era rimasto perfettamente limpido ed incolore.

Le stesse ricerche oltre che col liquido essudato o trasudato, si fecero quando fu possibile ottenerlo, anche col siero di sangue di ciascun malato da cui proveniva il liquido patologico e ciò allo scopo di avere un valore comparativo tra il potere emolitico del siero di sangue e quello dei sieri patologici.

Su questi liquidi in esame poi, per stabilire sempre con maggior sicurezza se erano di natura infiammatoria o no, abbiamo ricercato il peso specifico, la prova di Primavera modificata da Rivalta, e il quantitativo di albumina per mille come risulta dalle annesse tavole.

*
* *

Così descritta la tecnica da noi seguita, esponiamo nelle due tavole seguenti anzi tutto i risultati ottenuti dalle nostre osservazioni sul potere emolitico dei vari sieri.

Nella tavola N. I abbiamo riuniti quelli che per l'evidenza dei caratteri clinici offerti dal paziente da cui provenivano, per i caratteri fisico-chimichi, o per dimostrazione del tavolo anatomico sono di origine infiammatoria, cioè *essudati*.

Nella II tavola abbiamo riuniti i *trasudati*.

TAVOLA I. — *Essudati.*

Numero d'ordine	NOME DEL MALATO	DIAGNOSI	Provenienza del siero	Caratteri del siero			Isoemolisi				Eteroemolisi			
				Densità	Prova di Rivalta	Albumina $^0/_{00}$	Con 1 cmc. di siero	Con $^1/_2$ cmc. di siero	Con $^1/_{10}$ cmc. di siero	Tubo di controllo	Con 1 cmc. di siero	Con $^1/_2$ cmc. di siero	Con $^1/_{10}$ cmc. di siero	Tubo di controllo
1	B... C..., anni 48	Morbo di Pott	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	4+	4+	—	—
		Pleurite tubercolare	Pleura	1017	+	45	—	—	—	—	4+	4+	—	—
2	N... M..., anni 42 (necroscopia).	Tubercolosi polmonare	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	2+	1+	—	—
		Peritonite tubercolare	Peritoneo	1009	−	12	—	—	—	—	2+	1+	—	—
3	C... G..., anni 12	Pleurite siero-fibrinosa	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	4+	3+	—	—
			Pleura	..	+	..	—	—	—	—	4+	3+	—	—
4	B... V..., anni 44	Id.	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	4+	3+	—	—
			Pleura	1018	+	43	—	—	—	—	1+	+	—	—
5	B... P..., anni 19	Peritonite cronica	Peritoneo	..	+	.	—	—	—	—	4+	3+	—	—
6	M... A..., anni 35	Peritonite tubercolare	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	4+	4+	—	—
			Peritoneo	1020	+	44	—	—	—	—	4+	3+	—	—
7	A... E..., anni 18	Pleurite siero-fibrinosa	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	4+	4+	1+	—
			Peritoneo	1016	+	51	—	—	—	—	4+	3+	+	—
8	P... A..., anni 43	Id.	Pleura	1016	+	40	—	—	—	—	2+	2+	+	—
9	A... O..., anni 31	Id.	Sangue	..	..	..	+	+	—	—	4+	4+	1+	—
			Pleura	1021	+	45	—	—	—	—	2+	1+	—	—

Segue TAVOLA I. — *Essudati.*

Numero d'ordine	NOME DEL MALATO	DIAGNOSI	Provenienza del siero	Caratteri del siero			Isoemolisi				Eteroemolisi			
				Densità	Prova di Rivalta	Albumina ‰	Con 1 cmc. di siero	Con 1/2 cmc. di siero	Con 1/10 cmc. di siero	Tubo di controllo	Con 1 cmc. di siero	Con 1/2 cmc. di siero	Con 1/10 cmc. di siero	Tubo di controllo
10	R... R..., anni 58	Peritonite cronica.	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	3 +	2 +	1 +	—
			Peritoneo	1020	+	50	—	—	—	—	3 +	1 +	—	—
11	B... T..., anni 45	Peritonite tubercolare . . .	Peritoneo	1017	+	48	—	—	—	—	1 +	+	—	—
12	B... G.., anni 50	Artrite cronica del ginocchio.	Ginocchio	..	+	..	—	—	—	—	4 +	2 +	+	—
13	C... C..., anni 69 (necroscopia).	Entero-peritonite tubercolare	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	4 +	3 +	—	—
			Peritoneo	1009	—	20	—	—	—	—	4 +	3 +	—	—
14	D... P..., anni 15	Pleurite siero-fibrinosa. . .	Pleura	1021	+	45	—	—	—	—	4 +	3 +	+	—
15	G... C..., anni 18	Pleurite metapneumonica. .	Pleura	1021	+	43	—	—	—	—	3 +	1 +	+	—
16	F... G..., anni 57	Pleurite siero-fibrinosa. . .	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	4 +	3 +	1 +	—
			Pleura	1020	+	45	—	—	—	—	2 +	1 +	+	—
17	N... E..., anni 19	Peritonite tubercolare . . .	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	3 +	2 +	1 +	—
			Peritoneo	1019	+	60	—	—	—	—	2 +	1 +	+	—
18	V... G..., anni 12	Pleurite siero-fibrinosa. . .	Pleura	1021	+	52	—	—	—	—	3 +	1 +	+	—
19	S... F..., anni 24	Peritonite tubercolare . . .	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	4 +	3 +	+	—
			Peritoneo	1023	+	50	—	—	—	—	3 +	1 +	+	—
20	C... C..., anni 38	Pleurite siero-fibrinosa. . .	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	4 +	3 +	1 +	—
			Pleura	1015	—	30	—	—	—	—	2 +	1 +	—	—

TAVOLA II. — *Trasudati.*

Numero d'ordine	Nome del malato	Diagnosi	Provenienza del siero	Caratteri del siero			Isoemolisi				Eteroemolisi			
				Densità	Prova di Rivalta	Albumina ‰	Con 1 cmc. di siero	Con 1/2 cmc. di siero	Con 1/10 cmc. di siero	Tubo di controllo	Con 1 cmc. di siero	Con 1/2 cmc. di siero	Con 1/10 cmc. di siero	Tubo di controllo
1	R... T..., anni 61 (necroscopia).	Cirrosi epatica da malaria. .	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	3 +	2 +	—	—
			Peritoneo	1005	—	16	—	—	—	—	—	—	—	—
2	L... A..., anni 21	Endocardite cronica riacutizzata - Idrotorace.	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	3 +	2 +	—	—
			Pleura	1010	—	20	—	—	—	—	—	—	—	—
3	L... M..., anni 73	Cirrosi epatica	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	3 +	2 +	—	—
			Peritoneo	1009	—	8	—	—	—	—	—	—	—	—
4	P... M..., anni 60	Ascite da scompenso cardiaco	Sangue	..	..	..	—	—	-	—	3 +	2 +	—	—
			Peritoneo	1007	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—
5	P... A..., anni 42	Cachessia malarica.	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	3 +	2 +	—	—
			Peritoneo	1007	—	12	—	—	—	—	3 +	2 +	—	—
6	M... B..., anni 53	Cirrosi epatica	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	+	+	—	—
			Peritoneo	1007	—	12	—	—	—	—	—	—	—	—
7	S... F..., anni 35	Ascite da scompenso cardiaco	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	3 +	2 +	—	—
			Peritoneo	1007	—	13	—	—	—	—	—	—	—	—
8	V... A..., anni 25	Id.	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	3 +	1 +	—	—
			Peritoneo	1006	—	12	—	—	—	—	—	—	—	—
9	T.,. O..., anni 26	Nefrite cronica	Sangue	..	..	..	—	—	—	—	3 +	2 +	—	—
			Peritoneo	1002	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—

*
* *

Dall'esame delle due suddette tavole risulta un fatto che è il più interessante nelle nostre ricerche; cioè che i sieri *essudati* hanno presentato *sempre proprietàe tero-emolitica* spiccatissima eguale o di poco inferiore a quella del siero di sangue; che i *trasudati* si sono sempre dimostrati *sprovvisti di potere etero-emolitico*.

Ad illustrazione del valore diagnostico di questo fatto dobbiamo specialmente far menzione di due casi: di quello della N.... M. e di quello della C.... C.

Nella prima, quantunque i fatti clinici dessero luogo ad un grande sospetto che nel cavo peritoneale si avesse ripetizione dello stesso processo tubercolare del polmone, tale sospetto non era validamente appoggiato dai risultati dell'esame fisico-chimico del liquido intraperitoneale, che dava *peso specifico 1009, prova di Primavera modificata da Rivalta negativa, albumina 12 per 1000*. Fatti questi che non permisero di affermare la natura flogistica del liquido intraperitoneale, della quale si ebbe certezza solo alla sezione del cadavere, che mostrò trattarsi di peritonite tubercolare.

Nella C.... C. era stata formulata la diagnosi clinica di carcinosi peritoneale secondaria a carcinoma gastrico. Parlavano in favore di tale diagnosi l'età della paziente (69 anni), l'inizio subdolo dell'affezione, l'assenza di qualsiasi risentimento doloroso dell'addome, di qualsiasi elevazione termica, di indizi di tubercolosi polmonare o pleurica, l'anacloridria gastrica, il vomito ostinato. Oltre a ciò i risultati dell'esame fisico-chimico del liquido ascitico che dava: *peso specifico 1009, prova di Primavera modificata da Rivalta negativa, albumina 20 per 1000*: ed infine che un'iniezione di *tre* milligrammi di tubercolina non dette alcun risentimento termico, facevano escludere la presenza della tubercolosi peritoneale; la necroscopia invece dimostrò erronea la diagnosi clinica e fece vedere l'esistenza di un'*entero-peritonite specifica*.

L'interesse di queste due osservazioni sta nel fatto che in ognuna di esse nel liquido intraperitoneale vero essudato, fu *presente*, come risulta dalla relativa tavola, *spiccatamente il potere etero-emolitico*, mentre gli altri caratteri fisico-chimici, peso specifico 1009, prova di Primavera modificata da Rivalta negativa, quantitativo di albumina per 1000 (12 nel primo caso, 20 nel secondo), che sono i caratteri di maggior valore differenziale di cui dispone la semeiotica (1), deponevano chiaramente per un trasudato.

---

(1) Dobbiamo aggiungere che a questi metodi di diagnosi differenziale fra essudati e trasudati, va aggiunta in oggi anche la prova della *Lipasi* proposta da ZERI (*Policlinico* 14 luglio 1902 — *Policlinico* 1903) e che noi non abbiamo praticato nelle nostre ricerche. Come è noto, il metodo consiste nella proprietà che hanno gli essudati di scindere la monobutirrina in glicerina ed acido butirrico, che fa assumere al siero essudato la reazione acida.

La bontà di questo metodo fu confermata recentemente dal nostro collega dott. MEMMI in questa clinica.

Avevamo già scritto quanto sopra e stavamo per licenziare alla stampa il lavoro, quando capitò sotto la nostra osservazione il caso n. 20 riferito nella tavola degli essudati.

In questo caso in cui il siero pleurico ci rivelò uno spiccato potere emolitico (2 + 1 +)

Di fatti specialmente per le ricerche di Mehu, di Neuen, di Kirchen, di Reuss, Rumberg, resterebbe oramai concordemente stabilito che un peso specifico inferiore a 1013 parla per il carattere trasudativo di un siero; così pure un quantitativo per 1000 di albumina inferiore al 25.

Ma è risaputo che talora questi caratteri di maggior valore differenziale sono fallaci ed anche la prova di Rivalta, che è di valore molto più costante, talora fallisce. Quindi la presenza spiccatissima di *etero-emolisine* nei due suddetti sieri di nostra osservazione, mentre tutti gli altri caratteri deponevano per la natura trasudativa di essi, ci induce ad attribuire un grande valore diagnostico alla ricerca del potere etero-emolitico nella differenziazione tra essudati e trasudati.

Dobbiamo dopo ciò anche far rilevare un altro fatto risultato dalle nostre ricerche, come emerge dall'esame delle tavole precedenti: cioè la *mancanza costante* delle *isoemolisine* naturali nei sieri di sangue o *essudati* o *trasudati* nei casi in cui fu ricercato negli individui affetti da varie malattie da noi studiati.

Il solo A... O.... con 1 e con 1/2 cmc. di siero di sangue dette minima quasi impercettibile diffusione di emoglobina. Tale reperto come abbiamo detto nella tecnica è così poco marcato da doversi considerare quasi come trascurabile.

Ciò vogliamo specialmente far rimarcare, perchè mentre nelle numerose ricerche compiute sul potere emolitico dei sieri umani, da tutti gli autori è affermata concordemente l'*assenza* in essi di *auto-emolisine* naturali, non così è per le *isoemolisine* naturali, giacchè Paguiez riferisce di aver riscontrato quest'ultime nel liquido di tre pleuriti e di due asciti.

M. Ascoli trovò *isoemolisi* nel siero di sangue di due malati di carcinoma gastrico, in uno di probabile *morbus* di Addison, in uno di infezione pneumococcica, in molti casi di polmonite, di ileo-tifo, di tubercolosi, di malaria; in casi di quest'ultima trovarono *isoemolisi* pure Lo Monaco e Panichi. Eisenburg in un caso su dieci di sangue normale e in 75 su 139 sieri di sangue di malati diversi, trovò *isoemolisi*: questi 75 malati riguardavano in genere casi di tifo, tubercolosi polmonare, lupus, sifilide, scarlattina.

Al contrario Domenico Pace, Carducci, hanno osservato la mancanza costante del potere *isoemolitico* nell'uomo sano e malato [ad eccezione che nel tifo (Pace)] e negli animali. Micheli non trovò *isoemolisi* in alcuni casi di malattia di Banti e in varie forme di anemia. Bezzola su 30 casi esaminati trovò *isoemolisi* solo in un caso di malaria, in uno di nefrite e in uno di polmonite fibrinosa.

---

e in cui il decorso clinico e i dati obiettivi offerti dall'inferma e i caratteri del liquido (peso specifico 1015, albumina per 1000, 30) parlavano tutti sicuramente per la natura infiammatoria di esso, essendoci per la terza volta in un essudato fallita la prova di PRIMAVERA modificata da RIVALTA, volemmo procedere anche alla prova della *Lipasi*. Ebbene, anche essa riuscì negativa, quantunque il liquido pleurico fosse sicuramente un essudato.

Dopo ciò noi ci crediamo autorizzati a porre il metodo di ricerca da noi proposto tra i migliori nella diagnosi differenziale tra essudati e trasudati, essendo tra tutti quello che mai ci ha fallito.

M. Ascoli parimente non osservò *isoemolisi* nel sangue umano normale o seppure tracce in qualche caso: non la trovò in malati di clorosi, saturnismo, nefrite acuta e cronica, anchilostomiasi, ascesso epatico con ittero, reumatismo articolare acuto, bronchite, pleurite, gastrite. Kreibich su 25 individui non trovò mai *isoemolisine*.

Come si vede, una tale disparità di resultati non permette fin d'ora di stabilire nulla di preciso sulla presenza o no di *isoemolisine* naturali nel sangue umano e sulle condizioni che possono favorirne la produzione. Noi riferiamo intanto che nei nostri casi di malattie diverse trovammo sempre assente l'*isoemolisi* (ad eccezione di un caso in cui si ebbe sotto forma di tracce minime nel siero di sangue), sia nel siero sauguigno, che nei sieri essudati e trasudati.

Altro fatto che si desume dalle nostre ricerche, è la *costante presenza del potere eteroemolitico nel siero di sangue umano.*

Tornando al fatto di maggiore importanza pel suo valore diagnostico, da noi osservato, cioè la costante presenza di *etero-emolisine* negli essudati ed assenza di esse nei trasudati, dobbiamo dire che esso non è un fatto del tutto nuovo da noi messo in evidenza, poichè sono state già riferite alcune osservazioni di Camus e Paquiez relative alla presenza di *etero-emolisi* in alcuni casi di essudati pleurici ed in due asciti di cui non è specificata la natura. Strauss e Wolf hanno trovato come il potere emolitico dei trasudati sia assai più debole di quello del siero di essudati ed ascrivono questa differenza al quantitativo di albumina. È riferito che Julliard ricercò le proprietà emolitiche degli essudati e trovò l'emolisi solo nei casi in cui l'infiammazione era di origine infettiva ed a decorso acuto.

Non è però a nostra conoscenza che siano state compiute, col metodo che abbiamo descritto, delle ricerche sistematiche comparative come noi abbiamo fatto fra il potere emolitico degli essudati e dei trasudati. Invece bisogna far ricordo che già alcuni anni prima che la celebre e geniale osservazione degli italiani Belfanti e Carbone e di Bordet in Francia nel 1898, avesse gettate le basi di un nuovo e fecondo campo di ricerche su alcune proprietà dei sieri, cioè sul loro potere agglutinante, emolitico (citolitico) e precipitante, nella scuola di Genova Maragliano (1892) aveva riconosciuta la proprietà emolitica in alcuni sieri di sangue e Castellino (1895) proseguendo tali studi sui sieri essudati e trasudati distinse il maggior potere globulicida dei primi in confronto di quello dei secondi. Le sue ricerche ebbero conferma da Dominici e Gori nella Clinica di Pisa (1895) ed esse furono compiute con una tecnica diversa da quella odierna da noi seguita, come abbiamo esposto nel principio di questo lavoro. Gli autori suddetti si servirono per valutare il potere globulicida dei sieri, della diminuzione numerica di *emazie umane* mescolate con essi, praticando conteggi successivi di mezz'ora in mezz'ora delle emazie mescolate al siero.

Cosicchè i risultati delle ricerche nostre restano in accordo con quelle di Castellino, Dominici e Gori in quanto riguardano la proprietà generale emolitica, dei sieri essudati: ma ne differiscono per il fatto che mentre i suddetti autori

avendo esperimentato il potere emolitico su emazie umane, constatarono nei sieri un potere *isoemolitico*, questo, come risulta dalle tavole riferite, si dimostrò *sempre assente* nelle nostre ricerche, sia con siero di sangue che di essudati o trasudati. La qualità della emolisi da noi osservata *presente costantemente* nel siero di sangue ed in quello di essudato, fu la *etero-emolisi*, cioè la distruzione delle emazie di coniglio in presenza dei suddetti sieri.

Di questa differenza sostanziale tra i risultati delle nostre ricerche e quelle degli autori ricordati noi non abbiamo saputo renderci ragione e solo abbiamo potuto pensare che essa sia da attribuirsi alla differenza di tecnica seguita. Abbiamo sopra ricordato quanto dissonanti siano ancora i risultati delle ricerche sulla esistenza delle *iso-emolisine umane naturali*; ma ad ogni modo da esse non risulta quella costanza della loro presenza, come si ebbe dalle osservazioni di Castellino, Dominici e Gori.

In accordo con questi ultimi noi possiamo affermare in termine generale la costante presenza del potere emolitico negli essudati: ma dobbiamo distinguere che *mai* osservammo *isoemolisi* come da essi fu osservato, ma *solo e sempre invece* costatammo *eteroemolisi*.

Questo potere emolitico, come già altri hanno osservato per il siero di sangue, va perduto coll'andar del tempo e col riscaldamento per mezz'ora a 55°.

Le nostre osservazioni non costituiscono una casistica molto numerosa: 20 essudati, 9 trasudati; però la *costanza* del reperto sempre positivo nei primi, negativo nei secondi ci lusinga che il fatto da noi osservato possa rivestire una prova di sicuro valore differenziale tra essudati e trasudati negli ambagi di una diagnosi. Ulteriori nostre osservazioni e conferme di altre ricerche varranno a meglio convalidare il fatto che noi abbiamo registrato.

Come noi abbiamo già detto nel principio della nostra memoria, la tecnica della ricerca consiste nel mescolare cmc. 1, 1/2, 1/10 del siero in esame con cmc. 5 di una sospensione al 5 per cento di emazie di coniglio; per agevolare la reazione è bene riporre per 2 ore la miscela nel termostato a 37°: la presenza o mancanza di emolisi, la sua intensità si giudicano dal grado di colorazione assunto dopo 24 ore dal miscuglio del siero coi globuli e dalla corrispondente diminuzione del sedimento delle emazie.

*
* *

Sul potere agglutinante abbiamo eseguite numerosissime ricerche sui sieri essudati di 22 pazienti, su 12 trasudati e sul siero di sangue di ognuno di essi. Il potere agglutinante di ogni siero fu ricercato, come abbiamo detto, verso le emazie dello stesso soggetto (*auto agglutinamento*) e di numerosi altri individui sani e malati (*iso-agglutinamento*).

Non riferiamo le tavole relative ai risultati ottenuti con queste ricerche, perchè questi ci si sono dimostrati così vari che non se ne può trarre alcuna

regola e tanto meno, secondo lo scopo delle nostre ricerche, alcun criterio diagnostico differenziale (1).

Abbiamo visto che la mancanza dell'*auto-agglutinamento* è un fatto costante, qualunque sia la provenienza e la natura del siero esaminato.

Abbiamo visto che l'*iso-agglutinamento* è soggetto ad una immensa varietà di comportamento. Uno stesso siero agglutina le emazie di alcuni individui sani o malati e di altri no: analogamente vi sono delle emazie di alcuni soggetti che si lasciano agglutinare da taluni sieri e da altri no. Però in qualche caso abbiamo veduto che vi sono degli individui le cui emazie cimentate con un numero svariatissimo di sieri, si agglutinano sempre, altri invece danno dei globuli che restano sempre refrattari all'agglutinamento. Tuttociò porta a considerare che, come osservarono pure M. Ascoli ed altri, è ben vero che nel fenomeno dell'agglutinamento non è il solo potere agglutinante del siero che interviene, ma pur anche l'agglutinabilità delle emazie.

In linea generale però, il siero di sangue di un dato individuo ha un potere agglutinante un po' più spiccato di quello del liquido patologico esistente nell'individuo stesso.

Abbiamo infine osservato che il potere agglutinante dei sieri si conserva a lungo, perchè le ricerche fatte con alcuni sieri di sangue, essudati, trasudati, da molto tempo conservati asetticamente in laboratorio, dimostrarono che essi erano sempre attivi. Così pure la loro attività agglutinante non andò perduta col riscaldamento prolungato a 55°.

*
* *

Concludendo, dalle nostre ricerche è risultato quanto appresso:

1° il potere *iso* ed *auto-agglutinante* dei sieri patologici non ha alcun valore per stabilire una diagnosi differenziale tra essudati e trasudati;

2° oltre che di un potere *agglutinante* di un siero di sangue o di un siero essudato e trasudato, devesi parlare di un potere di *agglutinabilità* inerente ai globuli dei vari individui; giacchè alcuni soggetti forniscono emazie che costantemente si lasciano agglutinare da qualunque siero, o di sangue o essudato o trasudato; mentre altri danno globuli che anche saggiati con numerosissimi sieri non si agglutinano mai;

3° in un dato individuo il potere *agglutinante* del siero di sangue è generalmente un po' più marcato di quello del liquido patologico in esso esistente;

4° gli essudati e trasudati non esplicano mai potere *isoemolitico;*

5° il potere *isoemolitico* del siero di sangue nelle nostre ricerche si è rilelato come un fatto eccezionale, è stato debolissimo, quasi trascurabile;

---

(1) In una comunicazione fatta al XII Congresso di medicina interna a Roma (ottobre 1902), uno di noi due (Santini) disse di aver osservato in alcuni essudati presente l'iso-agglutinamento ed assente in alcuni trasudati ed accennò, riservandosi di compiere ulteriori e più numerose osservazioni, alla possibilità di utilizzare questo fatto nella diagnosi differenziale tra essudati e trasudati. Da queste nuove e più numerose nostre ricerche non è stato ciò confermato.

6° il siero di sangue umano è sempre *emolitico* sui globuli del coniglio;

7° *il* POTERE ETEROEMOLITICO *è costantemente presente negli essudati, mentre manca nei trasudati; in altri termini le emolisine passano dal sangue negli essudati, non passano nei trasudati;*

8° il potere *emolitico* degli essudati, come già quello del siero di sangue, va distrutto col tempo e col riscaldamento prolungato a 55°; mentre in queste condizioni non si modifica il potere *agglutinante* del siero di sangue, degli essudati e dei trasudati.

BIBLIOGRAFIA.

1. PAQUIEZ. Thèse de Paris, 1902.
2. ASCOLI M. Clinica medica italiana, 1901.
3. LO MONACO e PANICHI. Citati dalla Berliner klin. Wochen., 1902, numeri 48-49.
4. EISEMBERG. Citato come sopra.
5. PACE DOMENICO. Rivista critica di Clinica medica, 1901.
6. CARDUCCI. Supplemento al Policlinico, 1902.
7. MICHELI. Rivista critica di Clinica medica, 1903.
8. BEZZOLA. Clinica medica italiana, 1902.
9. KREIBICH. Citato dalla Berl. klin. Woch., 1902, numeri 48-49.
10. STRAUSS e WOLF. Fortshcritte der Medicin, 1902.
11. JULLIARD. Citato dalla Berl. klin. Woch., 1902, numeri 48-49.
12. MARAGLIANO. Decimo congresso di medicina interna. Lipsia, 1892.
13. CASTELLINO. Il Morgagni, 1895.
14. DOMINICI e GORI. Archivio italiano di Clinica medica, 1895.

II.

OSPEDALE PAMMATONE DI GENOVA
(corsia medica diretta dal prof. E. RONCAGLIOLO)

Lo spostamento del cuore verso destra negli aumenti di pressione endopleurici sinistri

per il dott. ATTILIO GERVINO, assistente vol.

Ogni aumento di pressione nella cavità pleurica, sia questo dato da elementi patologici liquidi, solidi o gazosi, ruba di necessità un posto che dovrebbe essere occupato, o che era occupato dagli organi toracici, ne turba quindi più o meno efficacemente la funzione. E' su questa aumentata pressione endotoracica che poggia quasi tutta la sintomatologia dei versamenti pleurici determinando essi fatti di una portata così grande che può dirsi che questi soli dominino tutta la patologia delle malattie della pleura.

Il polmone, come il più cedevole, è naturalmente il primo a risentire gli effetti di questa azione meccanica. Quando il liquido o il gas contenuto nel cavo

pleurico non è molto, il polmone contiene ancora molta aria, e sembra quasi nuotare su di esso, ma se questo cresce viene respinto in alto nella doccia paravertebrale, compresso intorno al suo ilo, che rappresenta il punto più fisso di tutto il viscere.

Queste modificazioni, il polmone le subisce naturalmente quando è libero in cavità, privo cioè di qualsiasi aderenza, residuo di pleuriti pregresse. E che ciò avvenga lo dobbiamo indubbiamente ammettere dopo i numerosi reperti clinici, semiologici ed anatomopatologici. Quanto nette e chiare però sono le cognizioni che noi possediamo sulle modificazioni subite dal polmone in casi di versamenti pleurici, altrettanto oscure e controverse finora sono le opinioni, che noi abbiamo circa l'azione meccanica risentita in detti casi da altri importantissimi organi: il fegato e il cuore soprattuto.

Fraentzel ad esempio, per quanto riguarda il fegato, non accetta l'opinione ammessa dalla maggioranza, che il fegato nei versamenti di destra, bilanciandosi sul legamento sospensorio, si sollevi a sinistra, mentre si abbassi a destra; ma accetta l'opinione di Traube che tutto l'organo discenda e che in casi di versamenti copiosi, anche la cupola del lato opposto venga in parte abbassata.

Note d'altra parte sono le ricerche semeiologiche di Devoto, che segnalano una modificazione fisica che si determina nel torace destro quando esiste, in proporzioni copiose, liquido nel cavo pleurico sinistro. In detti casi il Devoto osservò infatti come, quando l'ammalato passa dalla posizione supina alla seduta, si ha comparsa di una zona ipofonetica a destra, compresa fra le linee ascellari anteriore e posteriore: questa zona sparisce quando l'ammalato si corica in posizione laterale sinistra.

Fatto lo svuotamento del cavo pleurico, la comparsa di questo fenomeno non si ha più, ma se si rimette nel cavo pleurico una quantità di liquido pari a quella sottratta, comparisce un'altra volta questa ottusità.

Maragliano ritiene appunto che questo fatto fisico, il quale evidentemente è collegato alla presenza di liquido nel cavo pleurico, sia dovuto a una doppia condizione di cose : cioè allo spostamento del mediastino determinato dalla presenza del liquido nel cavo pleurico sinistro, e all'azione del peso del liquido sul diaframma e quindi sul fegato e sullo stomaco. Sarebbe necessario un peso considerevole perchè potesse sopra un braccio di leva così breve, portare innalzamento della rimanente porzione del fegato, che è relativamente così frequente, ma non bisogna dimenticare la contingenza dello spostamento del medesimo.

Il peso del sacco pleurico sinistro si esercita sopra un tratto più esteso del fegato, e ne viene che anche col concorso dello stomaco dislocato, a causa dell'abbassamento del diaframma, nella sezione destra, il fegato si porta in alto, quindi si ha comparsa di una zona ipofonetica in un tratto più elevato. A riprova di questa interpretazione, Maragliano porta un'altra condizione da lui stesso dimostrata: l'alzarsi cioè dell'ottusità epatica, quando gli ammalati si mettono

a sedere sul letto, per la pressione dei visceri addominali, che spinge in alto il diaframma e quindi i visceri ipocondriaci.

Questa non è tuttavia una questione di così alto interesse, come quella che riguarda il cuore, ogni spostamento del quale, anche leggero, deve necessariamente interessare il clinico.

Non a torto Pitres, parecchi anni or sono, a questo proposito scriveva: « *E' curioso il constatare che mentre tutti i piccoli sintomi dei versamenti pleurici sono stati studiati con estrema minuziosità, lo spostamento del cuore non ha inspirato nessun lavoro seriamente documentato: tutti i clinici ne parlano incidentalmente, ma nessuno appoggia le sue affermazioni su prove irrefutabili* ».

Le parole del Pitres in oggi sarebbero fuor di luogo, dopo i numerosi e minuziosi lavori a tal uopo eseguiti. Pur troppo però, nonostante l'autorità e serietà di detti lavori e studi, non si è giunti ancora ad una conclusione universalmente accettata.

Il cuore, secondo Wintrich, si deve considerare simile a un pendolo pronto a spostarsi a destra o a sinistra, non appena condizioni patologiche ciò favoriscano: tanto più grande è la pressione che questo organo subisce, tanto più ampia sarà la sua oscillazione. Wintrich cita a proposito il caso di una bambina con pneumotorace a sinistra in cui il battito cardiaco si percepiva fra la 2ª e 3ª costa in corrispondenza della linea ascellare media di destra.

Rosenstein e Skoda, basandosi su numerose osservazioni cliniche pure sostengono che il cuore in casi di versamenti pleurici sinistri eseguisce tale spostamento. La punta farebbe un movimento di oscillazione molto più ampio della base, e si porterebbe da sinistra a destra raggiungendo la papillare.

Lebert d'altra parte, pur ammettendo in dette circostanze un abbassamento del cuore in primo tempo per la cedibilità del diaframma, sostiene il movimento a pendolo in un periodo successivo. Braune nel suo Atlante anatomotopografico tratta pure brevemente questa questione, presentando, oltrechè parecchi disegni, tratti in parte dai casi clinici studiati e in parte da esperimenti eseguiti, anche illustrazioni di Pirogoff.

In tutti i casi osservati l'autore riconosce che il cuore negli essudati sinistri viene molto di più dislocato nella punta che nella base e che contemporaneamente avviene una rotazione attorno all'asse longitudinale verso destra, che lascia maggiormente risaltare il ventricolo sinistro.

L'ipotesi di questi varii autori è del resto pure condivisa da Netter, Sée, Boulay e Bourges, Jeanselme, Laveran e Tissier, Dieulafoy, Constantin, Paul.

Maragliano, Gherart, Fraenzel, Eichorst, Bamberger, Leclerc, Bard ed altri ritengono però ciò completamente erroneo.

« Fatte ricerche su cadaveri (così si esprimeva parecchi anni addietro il mio illustre maestro prof. Maragliano) ho veduto che portando artificialmente liquido nel cavo pleurico sinistro si vede spostare il cuore in totalità, mante-

nendo sempre la sua posizione normale; la punta del cuore costituisce l'estremo sinistro, la base è situata sempre più verso destra. Il mediastino si muove in totalità e il cuore, conservando la propria posizione si porta gradatamente da sinistra a destra. »

Gherart, Fraenzel pure sostengono uno spostamento *in toto* del cuore accompagnato alcune volte da una leggera torsione dell'asse longitudinale. E il Bard dopo numerose osservazioni anatomiche, convinto che l'affermazione dello spostamento del cuore a pendolo si fonda sopra una erronea interpretazione di fatti clinici, non avendo mai potuto osservare al tavolo anatomico l'inversione dell'asse cardiaco, sostiene che il battito ritmico che si nota certe volte a destra devesi riferire alla base del cuore e non alla punta.

Gli studi successivi di Leclerc, Bamberger e Eichorst portano alle stesse conclusioni. Degno di nota è il caso citato da Leclerc. Si trattava di un caso di pneumotorace tubercolare sinistro nel quale in vita erasi constatato un unico focolaio pulsante a destra dello sterno e nel quale all'esame necroscopico si trovò che il cuore era respinto a destra in totalità e la base e la punta egualmente e trasversalmente spostate: il grand'asse del cuore aveva conservato la sua abituale inclinazione a sinistra e in basso.

Tra l'assolutismo dei primi e quello dei secondi sta di mezzo un numero non indifferente di autori, l'opinione dei quali in proposito è bene sintetizzata nelle seguenti conclusioni del Cardi della clinica di Pisa:

A. Nei versamenti mediocri della pleura, finchè il cuore non ha oltrepassato lo sterno, l'inclinazione del grand'asse cardiaco aumenta tendendo il cuore a divenire verticale: ma lo spostamento del cuore avviene principalmente in massa, rimanendo sempre la punta a sinistra rispetto alla base.

B. Nei versamenti molto abbondanti, quando il cuore ha oltrepassato lo sterno, compie un ampio movimento di oscillazione per cui la punta è spinta a destra, rimanendo quasi immobile la base: l'asse cardiaco può allora trovarsi invertito e la pulsazione più esterna che trovasi sul lato destro esser dovuta alla punta.

Ora qual'è la causa di una così grande discrepanza tra i vari autori? Certo in oggi non si può più attribuire all'insufficiente studio del fenomeno stesso, come riteneva anni or sono Pitres. E allora?

Due osservazioni cliniche che ebbi occasione di fare in due tipici casi di piopneumotorace a sinistra e che successivamente mi spinsero in uno di essi ad un diligente esame radioscopico, parmi non solo debbano illuminare detta questione, ma d'altra parte eziandio farci intravedere le cause di questa discordanza di dati e di idee.

OSSERVAZIONE I. — P..... G..... d'anni 23, tranviere. Nel gentilizio come nell'anamnesi remota, non si rileva alcun fatto degno di nota. La malattia attuale data dall'aprile 1903. Esordì con tosse, cefalea, disappetenza, brividi vespertini,

sudori notturni, ecc. Fu durante un colpo di tosse che improvvisamente la notte del 15 settembre l'infermo avvertì uno straziante dolore trafittivo al costato sinistro, dolore seguito successivamente da altri di non minore intensità. Si aggiunse a ciò un senso improvviso di soffocazione con grave palpitazione, cianosi, sudore freddo, nonchè un senso di ambascia e di ansia mortale come se fosse imminente la sua fine. L'infermo rimase in questo penoso stato per quasi due giorni, durante i quali non potè assolutamente aver quiete se non decombendo sul lato sinistro. Da quell'epoca in poi non abbandonò più il letto e nel mese di ottobre venne ricoverato a Pammatone.

Stato attuale. — Individuo di costituzione gracile con sviluppo scheletrico regolare, masse muscolari poco valide, scarso pannicolo adiposo, colorito della cute e delle mucose visibili pallido; sensorio integro.

All'esame dell'apparato respiratorio si nota che la metà toracica sinistra durante le fasi respiratorie si espande come di un sol pezzo. Si ha il così detto fenomeno della movenza in totalità.

Le respirazioni sono 32 al minuto: il tipo respiratorio è costo-addominale: la misurazione della circonferenza toracica dà un aumento di un centimetro per la metà sinistra.

Il fremito vocale tattile è completamente scomparso a sinistra, si nota invece leggero aumento di questo a destra posteriormente dall'angolo della scapola in basso.

Alla percussione si ha su quasi tutto l'ambito di sinistra suono spiccatamente timpanico.

Detto suono in basso, al V spazio intercostale, cessa per venir sostituito da suono ottuso. Detta ottusità è perfettamente mobile spostandosi secondo le varie posizioni che prende il malato. Così facendogli assumere la posizione supina detta ottusità va scomparendo anteriormente per venir sostituita dallo stesso suono timpanico notato in alto, in modo che detto suono timpanico nella posizione supina si va confondendo senza distinzione alcuna con quello dato più in basso dalla cavità stomacale. Nella metà toracica destra si ha leggera ipofonesi in corrispondenza dell'apice e posteriormente nella regione infrascapolare.

Anteriormente poi si ha una zona di suono ottuso che presenta per confine, *in alto il margine superiore della quarta costa mentre in basso si confonde colla ottusità epatica: il diametro trasverso suo è compreso tra la linea marginale destra dello sterno e la mammillare dello stesso lato.* Tanto questa ottusità anteriore quanto l'ipofonesi notata posteriormente non si modificano punto nelle varie posizioni assunte dall'infermo. Eseguendo però la percussione di questa metà toracica in corrispondenza della 4ª costa nello spazio compreso tra la linea ascellare anteriore e posteriore, prima in posizione seduta e successivamente in posizione supina, si nota che in quest'ultima posizione il suono ipofonetico è più alto (fenomeno Devoto).

All'ascoltazione si nota abolizione completa del mormorio vescicolare su tutto l'ambito polmonare sinistro. A destra si ha respirazione aspra con rantoli a medie e piccole bolle, ronchi diffusi, eccezione fatta anteriormente in corrispondenza di quella zona in cui plessimetricamente si nota suono ottuso, ove all'ascoltazione si ha silenzio respiratorio. Afferrando l'ammalato alle spalle scuotendolo dall'avanti all'indietro, mentre si tiene avvicinato l'orecchio alla parete toracica, si percepisce la così detta *succussione Ippocratica.*

Detto rumore di scroscio del resto è tanto forte che l'infermo stesso lo avverte e lo si sente anche senza applicarvi direttamente l'orecchio. Percuotendo con una moneta a guisa di plessimetro sopra un'altra poggiata sulla regione anteriore del torace a sinistra e ascoltando posteriormente e lateralmente si ha il suono di percussione trasmesso con timbro metallico evidentissimo. Acquistano

pure timbro metallico la tosse e il rumore che si produce nell'esofago durante la deglutizione dei liquidi. Non riuscii però a riscontrare nè il fenomeno di Laenecc (goccia cadente), nè il glou-glou pleurale di Raynaud e Variet, nè il *clatement* metallico in relazione coi movimenti del cuore (Biemer).

All'apparecchio circolatorio si ha di notevole lo spostamento del cuore a destra. La zona di suono ottuso notata a destra deve esser senza dubbio data dal cuore ivi spostato. Invece del battito cardiaco ala sede normale si vede un impulso forte e abbastanza diffuso nel V spazio intercostale di destra, impulso che ha la massima intensità un centimetro al di là della papillare verticale.

E' in corrispondenza di questo punto ove più spiccati si percepiscono all'ascoltazione i battiti cardiaci, che del resto si percepiscono pure nettamente lungo una linea che, parallela al V spazio intercostale, vada dalla papillare verticale alla marginale sinistra dello sterno, nonchè posteriormente lungo la linea scapolare destra. Sul focolaio aortico si hanno toni normali, mentre molto deboli e striscianti si ascoltano sul focolaio della polmonare. Il polso è piccolo, frequente (125 pulsazioni).

Nota. L'infermo durante la sua degenza all'ospedale fu sottoposto per due volte allo svuotamento parziale di parte del liquido pleurico e di parte di gas. Si estrasse ogni volta volta circa 400 cmc. di liquido molto corpuscolato. Dietro questi svuotamenti l'infermo si sentì molto sollevato e il cuore tornò ogni volta sensibilmente a sinistra per riprendere successivamente la sua posizione primitiva.

OSSERVAZIONE II. — C.... C.... d'anni 22, tipografo, degente al letto n. 176. Nel gentilizio si nota che il padre gli è morto di tubercolosi polmonare in giovine età. Egli tratto tratto soffre di affezioni dell'apparecchio respiratorio che però non gli impedirono fino a poco tempo addietro di poter attendere alle proprie occupazioni.

Tre mesi prima dell'ingresso all'ospedale ebbe una emottisi. Un mese fa in uno sforzo di tosse fu preso da dolore acutissimo alla base del torace sinistro. Nello stesso tempo fu colto da affanno e senso di oppressione. Applicò immediatamente dei rivulsivi sulla parte ma invano. Decise quindi di riparare all'ospedale ove non si tarda molto a formulare la diagnosi di piopneumotorace a sinistra.

L'infermo presenta tutti i sintomi semiologici già descritti nell'osservazione I, solo si nota che in questo caso l'impulso cardiaco si percepisce 1 cm. e mezzo al di là della linea papillare destra.

* * *

Dai reperti semeiologici così esposti si deve necessariamente ammettere nei due casi l'esistenza di un enorme aumento di pressione nel cavo pleurico sinistro con tale spostamento del cuore da percepirne in entrambi l'impulso stesso al di là della linea papillare destra.

Questi casi non sono certamente rari nella letteratura medica. E' appunto colla sanzione di parecchie di queste osservazioni cliniche che non pochi autori sostengono la teoria dello spostamento a pendolo del cuore. *La storia dello spostamento del cuore* (Cassaet. Archives cliniques de Bordeaux) *nel corso della pleurite con versamento a sinistra sembra ormai chiusa. Tutti abbiamo presente qualche osservazione in cui la punta del cuore batte a destra dello sterno sulla papilla e non vi è più interesse a segnalare casi di simil genere.*

Eppure a me pare interessante in oggi presentare questi due casi inquantochè è col suffragio di essi ch'io voglio far notare appunto come basandosi sul solo

criterio semeiologico della percezione dell'impulso cardiaco al di là della papillare, la dottrina dello spostamento a pendolo del cuore si fonda sopra una erronea interpretazione di dati.

Devesi infatti propriamente ammettere che l'impulso che in simil casi si percepisce al di là della linea papillare destra sia dato dalla punta del cuore?

L'esame anatomo patologico del cadavere di C..... C..... (morto dopo due mesi di degenza all'ospedale) starebbe già di per sè a rispondere in senso completamente negativo.

Ecco il reperto necroscopico:

Sviluppo scheletrico regolare, masse muscolari ipotrofiche, pannicolo adiposo scarso, addome poco retratto, rigidità scomparsa. Torace di sinistra prominente; s'introduce un trequarti e si ha fuoriuscita di gas.

Cavità addominale. — Il diaframma arriva nella sua parte mediana alla 6a costa. A sinistra la volta diaframmatica è più abbassata per una raccolta purulenta che si riscontra nel cavo pleurico e di conseguenza è pur abbassato il fegato che pur presentandosi di volume normale deborda di due dita a destra, e a sinistra il bordo superiore sulla linea parasternale è precisamente sul confine intercostale stesso. Il margine superiore del lobo sinistro nella posizione supina del cadavere si presenta portato leggermente in basso e in avanti in modo da presentarsi verticale all'asse mediano. Lo stomaco arriva con la grande curvatura a 4 cm. al di sotto della linea ombellicale, sporge al di sotto del lato sinistro del fegato 7 cm.

Cavità toracica destra. — Si notano poche aderenze a briglie non recenti in rapporto col lobo superiore fra la pleura viscerale e parietale. Questo medesimo lobo invece è più estesamente adeso al mediastino da aderenze pure non recenti. A sinistra il cavo pleurico è obliterato in toto sulla linea di sezione delle cartilagini costali cioè sulla parasternale. Inciso questo tessuto di adesione che è formato da stratificazioni fibrinopurulente e messa così allo scoperto la cavità pleurica, si constata che essa è piena di essudato fibrino purulento. Il polmone sinistro trovasi retratto nella doccia vertebrale.

Cuore. — L'aia cardiaca arriva inferiormente sul diaframma e quindi a livello della 6a costa sulla parte mediana, seguendo poi la curva diaframmatica su cui si adagia. Il limite laterale si trova sulla mammillare destra, a sinistra si trova sulla linea mediana. Nel cavo pericardico si raccoglie scarso liquido purulento.

Ciò che si rileva degno di nota è la forma che presenta il cuore alla ispezione poichè la faccia anteriore di esso è quasi tutta formata dal ventricolo destro e solo nella metà inferiore sua e per un tratto di tre centimetri dal ventricolo sinistro, cosicchè ne risulta che il punto medio dell'arteria coronaria anteriore segna il punto in cui il ventricolo sinistro ha subito un movimento di rotazione all'interno in modo da venire a costituire la faccia posteriore del cuore; conseguentemente l'arteria polmonare si trova precisamente a formare il bordo o il limite esterno del cuore stesso e l'aorta si trova invece a circa 2 cm. all'interno del bordo stesso.

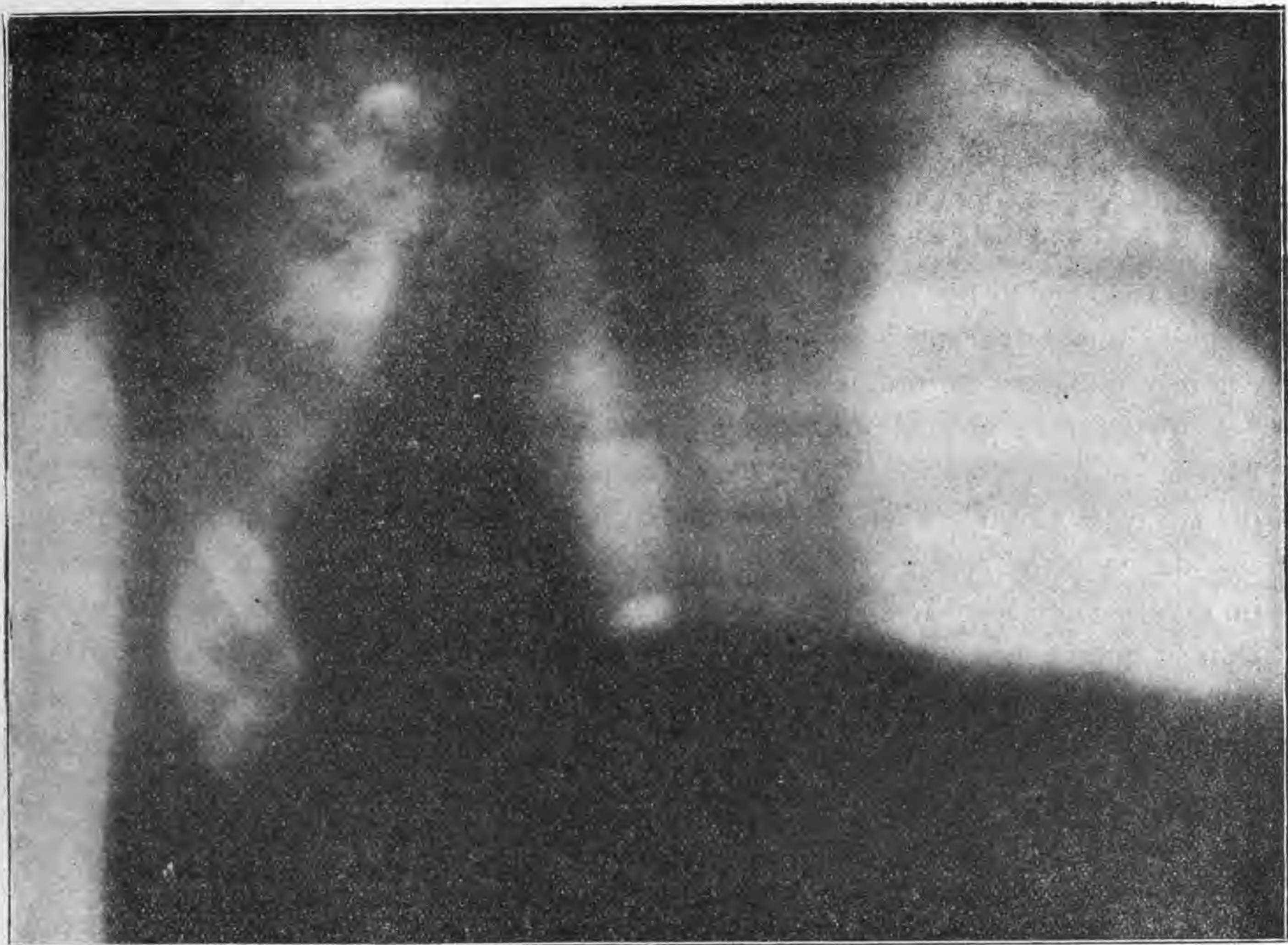
Il polmone destro per un buon tratto del lobo superiore e precisamente per 6 cm. viene a coprire il terzo superiore della faccia anteriore del cuore, sulla quale in questo punto si scorge l'auricola destra molto dilatata.

Il bordo di destra è formato per un buon tratto dall'orecchietta di destra enormemente dilatata.

L'arco dell'aorta viene ad essere scomparso per essere l'aorta stessa in di-

rezione quasi verticale in conseguenza della leggera rotazione seguita dal cuore verso l'interno e dal suo spostamento in basso e a destra.

* * *

Concludendo adunque, dal reperto necroscopico così esposto, noi possiamo concludere che contrariamente a quanto potevamo supporre, limitandoci al

Piopneumotorace sinistro — Cuore spostato in toto a destra (Radioscopia anteriore).

solo esame semeiologico nell'osservazione n. 2 il cuore trovasi spostato a destra *in toto* senza movimento di pendolo alcuno, ma anzi con una leggera torsione su sè stesso all'indentro.

Evidentemente adunque l'impulso che noi percepivamo al di là della linea papillare destra non era dato dalla punta del cuore ma dall'orecchietta destra enormemente dilatata.

Pensai allora di sottoporre il P..... G..... ad un esame radioscopico per vedere se si poteva con questo interessante reperto decidere la questione potendosi forse da alcuno emettere il dubbio che il reperto anatomopatologico possa esser di per sè molto discutibile.

Già infatti Bard e Leclerc avevano segnalato, fin dal 1897, due reperti anatomici perfettamente simili alla mia osservazione n. 2 senza per questo decidere il quesito.

Sottoposto pertanto il P..... G..... all'esame radioscopico, diligentemente eseguito dall'egregio dottor Vittorio Maragliano, nel gabinetto radioscopico della Clinica Medica, osservammo subito, come anche in questo caso il cuore trovavasi perfettamente spostato a destra *in toto* e che la punta batteva al di dietro dello sterno. La leggera torsione su sè stesso e all'indentro notata nell' osservazione n. 2 qui non era che debolmente accennata.

Evidentemente anche in questo caso ciò che pulsava al di là della linea papillare destra, non era che l'orecchietta destra qui pure dilatata, la quale durante la sistole ventricolare veniva a trovarsi maggiormente in rapporto colla parete toracica.

Il caso era di per sè così interessante ed istruttivo che pensai bene di farne eseguire una fotografia istantanea, onde presentarla di per sè senza ulteriori commenti (fig. n. 2).

Io per ora non voglio dilungarmi a discutere per quali condizioni fisiopatologiche possa in simili casi l'orecchietta destra venire a trovarsi in rapporto così diretto colla parete toracica. Questo fatto potrà a sua volta servire quale quesito da risolversi successivamente. Per ora a me basta l'aver potuto presentare, in questo interessante e tipico caso, l'unito reperto radioscopico, che mi pari tronchi questa questione da tanto tempo dibattuta, dimostrando luminosamente come la causa di ogni discrepanza consisteva in una falsa interpretazione di dati clinici.

* * *

Giunti a questo punto non ho voluto però lasciare l'argomento senza prima studiarlo anatomicamente cercando di riprodurre nel cadavere le condizioni che si verificano sul vivente quando nella pleura sinistra si raccoglie liquido sotto pressione, e di esaminare il modo di comportarsi del cuore di fronte alle medesime. Intrapresi a tal uopo una serie di sistematiche ricerche anatomiche, in parte eseguite nel gabinetto anatomico della R. Università, in parte nella sala necroscopica dell'Ospedale dei Cronici.

In tutti i casi in cui mi fu possibile liberamente studiare il fenomeno potei sempre convincermi dello spostamento *in toto* del cuore, anche negli enormi aumenti di pressione a sinistra. Spesso però le esperienze non riuscivano per la esistenza di numerose e forti aderenze pleuriche.

La tecnica da me seguita consisteva nella lenta iniezione nel cavo pleurico, di sostanze liquide, gelatinose, solide (gesso) e successivamente nello studio della posizione del cuore, togliendo tutte le parti molli nella gabbia toracica destra,

in modo da lasciare solo le costole, attraverso le quali si poteva benissimo osservare i limiti del cuore stesso.

In base alle numerose ricerche eseguite, il concetto che io mi sono formato, si è che il movimento a pendolo del cuore sia assolutamente impossibile possa avverarsi per date circostanze anatomopatologiche.

(Mi piace a questo punto far notare che durante le ricerche, la posizione in cui tenevo il cadavere era quella eretta, circostanza che non credo priva di importanza).

Partendo dal suo impianto anteriore, il diaframma si eleva leggermente per un tratto di 5 centimetri, dopo di che si incurva bruscamente per raggiungere il suo impianto posteriore.

Nella sua parte mediana (sul diametro antero-posteriore) essendo più pianeggiante in confronto delle laterali più curve, ne risultano due cupole, di cui la destra più alta arriva sino al livello di un piano immaginario ed orizzontale, che partendo anteriormente all'altezza delle cartilagini della 4ª costa, raggiungesse posteriormente l'8ª costa, mentre il culmine di sinistra non giunge che ad un piano passante per la inserzione della 5ª.

Questo in condizioni normali. In condizioni patologiche poi sappiamo che il diaframma può o essere spinto più in alto, o abbassato notevolmente ora da un lato, ora dall'altro, ora bilateralmente, secondo i casi. Ora nei versamenti pleurici a sinistra il liquido gravitando necessariamente sul diaframma, ne appianerà la cupola sinistra estroflettendosi in basso. Ma per gli studi e le osservazioni cliniche di Devoto, sappiamo come in seguito a questo abbassamento della porzione sinistra, si ha un aumento della pressione endoaddominale tale da aversi per contraccolpo uno spostamento del fegato a destra verso l'alto, attorno al punto fisso di impianto, attorno alla cava.

D'altra parte in seguito alle osservazioni anatomiche di Ferber, Symington confermate dalle mie esperienze sul cadavere, sappiamo che il fegato in tali casi viene ricacciato verso destra, per effetto della pressione esercitata in senso trasversale sulla parte sinistra del fegato.

Ora avviene appunto, che in questi casi di aumenti di pressione a sinistra, il cuore trovasi spostato a destra compresso, dirò così, contro la cupola diaframmatica destra, resa più accentuata e leggermente spostata anch'essa, *in modo da riuscirgli* assolutamente impossibile *qualsiasi movimento* a pendolo.

Conclusione:

« 1º Negli aumenti di pressione endopleurici sinistri anche enormi, si ha « costantemente uno spostamento *in toto* del cuore contro la cupola diaframmatica destra.

« 2º Il movimento a pendolo voluto da alcuni autori è basato sopra una « falsa interpretazione di dati semeiologici, nè può ciò avvenire per le seguenti « ragioni:

« *a*) Perchè ciò è anatomicamente impossibile, date le condizioni speciali « in cui si trova la cupola diaframmatica destra in tali casi.

« *b*) Perchè sperimentalmente sul cadavere, anche con raccolte liquide pleu- « riche enormi giammai si è verificato detto spostamento ».

Genova, 1 luglio 1904.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA
diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

Successioni morbose della malaria

a carico dell'apparecchio urinario e della pelle.

Studio del prof. dott. VITTORIO ASCOLI (1).

Apparecchio urinario.

Alle febbri malariche seguono sia disturbi transitori della funzione renale, sia lesioni organiche del rene (*nefriti*).

a) DISTURBI FUNZIONALI.

Dei disturbi funzionali vanno ricordati la *poliuria*, l'*albuminuria*, l'*ematuria* e la *cilindruria*.

Poliuria. — Di poliuria da malaria ne sono state distinte due varietà, l'*acuta* e la *cronica*.

La poliuria *acuta* compare nei primi (1-3-6-10) giorni dopo cessata la febbre; dura parecchi giorni, talvolta anche oltre un mese; per lo più è moderata (2-3 litri) e non raggiunge mai i 6 litri.

Numerose ed esatte analisi hanno fatto rilevare a REM-PICCI un peso specifico relativamente alto, abbondante eliminazione di cloruri e di fosfati; elevata la proporzione del potassio rispetto al sodio; aumento di urea e N totale.

Questa poliuria (*eliminativa*) comparirebbe, secondo MASSÉ, in un terzo circa dei casi (in 11 su 36) e più spesso si osserverebbe nei malarici d'infezione recente. REM-PICCI trova con l'esame di 150 malati che non vi è differenza tra infezione vecchia e recente, tra soggetti giovani e vecchi, robusti e deperiti; che non v'ha influenza la gravezza e durata degli accessi, lo stato della milza, la guarigione spontanea o chininica, e nemmeno il comportamento dell'urina nel periodo febbrile. Quest'autore avrebbe notato invece che la poliuria interverrebbe in più che metà dei casi nelle febbri terzana e quartana, mentre in quelle da ematozoo falciforme si verificherebbe appena in 1/10 dei casi.

Un'altra proprietà offre questa poliuria, la quantità di urina emessa nella notte è doppia o tripla di quella emessa durante il giorno.

La poliuria cronica era nota da lungo tempo. È una poliuria *semplice*: la quantità non è mai eccessiva (2-3-4 litri) il peso specifico basso (intorno a 1005). Non è in rapporto con la febbre. Si verifica con predilezione, se non esclusivamente, nei casi inveterati di malaria con cachessia.

Questa specie di poliuria da mettersi in rapporto con l'alterata crasi del sangue, con i

(1) Negli ultimi due numeri dell'annata precedente sono riportate le alterazioni del sangue, del fegato, della milza e degli apparecchi digerenti, cardio-vascolare e respiratorio, consecutive a malaria.

disordini circolatori e con eventuali disturbi delle funzioni renali, migliora con le condizioni generali del soggetto.

Sono notati dei casi in cui la poliuria *eliminativa* è trapassata in poliuria *semplice*.

Albuminuria. — L'albuminuria anch'essa si presenta nei malarici in due occasioni:

a) in rapporto con la febbre (*febbrile*);

b) nei cachettici senza febbre (*cachettica*);

L'*albuminuria febbrile* nella malaria è perfettamente paragonabile a quella che si verifica nelle altre infezioni: angine, pneumonite, tifoide, ecc. Dura pochi giorni (2-5).

REM-PICCI l'ha suddivisa in due categorie: *febbrile*, propriamente detta, se accompagna gli accessi o li segue immediatamente; *post-malarica*, se compare a breve scadenza (2-4 giorni dopo) dall'accesso. La distinzione, clinicamente giusta, non ci pare conferisca grande utilità nell'esame della questione: vi sono casi in cui le due forme di albuminuria possono associarsi. Lo stesso REM-PICCI ne reca un esempio. Male si saprebbe a quale categoria ascrivere i casi in cui l'albumina compare dopo l'accesso, ma aumenta dopo 1-2 giorni e perdura per altri giorni parecchi.

L'*albuminuria cachettica* si prolunga per 7-15 giorni e più.

La frequenza con cui interviene l'albuminuria nella malaria è assai diversa secondo gli autori. La cosa non può recare meraviglia. Ogni statistica sulle albuminurie varia a seconda degli osservatori (dietetica, condizione e abitudini del malato, metodo di esame, ecc.).

Per la malaria basta pensare anzitutto alla *varia intensità della infezione*, e poi al numero delle recidive, allo stato più o meno scadente dei soggetti esaminati, per rendersi fino a un certo segno ragione delle varie percentuali.

Noi raggrupperemo le cifre dei singoli ricercatori intorno a quelle dei due più recenti ed accurati investigatori: REM-PICCI e THAYER.

L'autore italiano trova molto rara l'albuminuria febbrile: 5 per cento circa (1): trova molto più frequenti le albuminurie cachettiche. Avevano assegnato cifre piuttosto basse (inferiori in genere al 20 per cento) LAVERAN, ANDERS, GEORGIA, ATKINSON, MC. LEAN.

THAYER nell'esame accurato di 691 casi a Baltimora trova che v'è albuminuria in quasi la metà dei casi (46 per cento). Egli tiene conto del reperto parassitario, e trova che v'è albuminuria nel 38 per cento dei casi con parassiti delle varietà miti (terzana e quartana), 58 per cento dei casi con parassiti estivo-autunnali. In proporzione alta avevano trovato albuminuria (in genere superiore al 25 per cento) MARTIN SOLON, HERTZ, KELSCH e KIENER.

Le cifre proporzionali dei vari autori, e specie quelle ben circostanziate di REM-PICCI e THAYER, sono così distanti tra loro che è difficile conciliarle.

Le discrepanze sarebbero forse minori, se per ogni caso fosse tenuto in calcolo se l'infezione è più o meno recente e da quale parassita è prodotta. I casi di REM-PICCI appartenevano alle infezioni leggiere, quelli di THAYER alla malaria grave.

Volendo concludere qualche cosa sull'albuminuria dei malarici, ci si deve per ora limitare alle seguenti proposizioni generali:

1. La proporzione con cui si presenta l'albuminuria nei malarici varia, in limiti estesi da regione a regione (bassa a Roma; alta a Baltimora).

2. L'albuminuria si presenta molto più spesso nei cachettici che non in rapporto agli attacchi febbrili. (REM-PICCI).

4. È più frequente nella malaria detta estivoautunnale che in quella indotta dalle altre specie parassitarie. (THAYER).

5. Questo fenomeno sembra più comune nell'età giovane che nella matura.

Per gli studii più esatti e recenti l'albuminuria si deve ritenere dipendente da processi degenerativi e flogistici d'indole tossica più o meno spiccati del rene: sono quindi assai intimi i rapporti fra albuminuria e nefrite. E pertanto potrebbe ritenersi che le albuminurie febbrili confinassero con le nefriti acute come le cachettiche con le croniche.

(1) Dà il 6 per cento per le albuminurie febbrili propriamente dette; il 2 per cento per le post-malariche.

Ma la clinica (Rem-Picci) non è riuscita finora a trovare casi, che dimostrino nettamente cotesto passaggio dalle albuminurie alle nefriti.

Cilindruria. — L'urina dei malarici può presentare come nota caratteristica della nefrite, il solo repertomicroscopico.

In un caso assai dimostrativo, recentemente pubblicato dal Carducci (*Policlinico*, n. 20, sez. pratica, 1903), l'esame microscopico dette: *numerosi cilindri ialini e granulosi, cellule renali libere e sovrapposte ai cilindri, qualche corpuscolo rosso, scarsi leucociti.*

Il corrispondente esame chimico non rilevava in niuna maniera la presenza dell'albumina.

Il soggetto (una bambina di 7 anni che non risultava avesse sofferto malattie d'infezione di sorta) presentava anasarca esteso ed intenso, vomito e diarrea. Il cuore leggermente ipertrofico, il primo suono alla punta sdoppiato, la pressione del sangue aumentata (125 mm.). Nel sangue parassiti febbrigeni del ciclo semilunare.

La bambina soffriva da 15 giorni soltanto di infezione malarica (abitava in sito malarico da pochi mesi) certamente primitiva. Con l'uso del chinino e con le cure abituali della nefrite acuta, vennero scomparendo così i sintomi uremici come il reperto delle urine e del sangue, e subentrò poliuria più che discreta.

Tracce d'albumina si sono presentate a intervalli per due volte durante la convalescenza.

Molto giustamente il Carducci ravvicina questo quadro al così detto *anasarca scarlattinoso senza albumina.*

Casi leggieri forse non sono rari: ho osservato la scorsa estate un malarico giovane e robusto, un po' dedito al vino: l'edema era appena manifesto alla faccia, impercettibile nel resto del corpo; i fenomeni uremici mancavano; la cilindruria che seguì all'accesso febbrile e scomparve 3-4 giorni dopo, non ricomparve con ripetute frizioni di naftol (praticate per altre ragioni terapeutiche), ma si ripresentò in una recidiva febbrile.

Ematuria. — Nella malaria frequentemente si verificano ematurie che svaniscono immediatamente dopo gli accessi, o si prolungano di poco. Fra gli accessi l'urina torna normale e presenta sia leggiera albuminuria, sia sola cilindruria, sia albuminuria con reperto istologico di qualche cilindro ialino e qualche emazia.

Nessun fenomeno uremico.

La quantità del sangue ora è molto lieve ora così abbondante che può perfino coagulare nell'urina fuori dell'organismo, così da mentire una emorragia delle vie di deflusso.

Di queste ematurie intermittenti ne hanno descritto casi Wickham Legg, Sorel, De Giovanni e recentemente ne ha descritto con cura un altro De Rossi (*Policlinico*, 1900) nella clinica di Baccelli.

Egli ha trovato i parassiti febbrigeni nelle emazie del sedimento.

Queste ematurie sarebbero provocate dalla congestione renale e dalla stasi parassitaria, che meccanicamente, e per la sua tossicità, altera il rene. Secondo De Rossi, l'emorragia sarebbe prevalentemente glomerulare e avvenuta per rexin. Le ematurie altre volte sono una manifestazione d'una *diatesi emorragica*, che si presenta nei vecchi malarici e s'estrinseca con emorragie per le varie mucose e per la cute.

b) Nefrite.

La somma dei disturbi funzionali, che abbiamo ora visto presentarsi talora isolati, rappresenta la nefrite malarica. Con ciò ne abbracciamo subito, sinteticamente, la genesi e le note caratteristiche.

Se fino a qualche anno fa la proporzione dei casi con cui l'infezione malarica provoca alterazioni renali si considerava assai diversa secondo gli autori, ed erano variamente descritti la qualità delle alterazioni e il corrispondente decorso clinico e gli esiti, oggi, grazie a lavori accurati e svolti su larga casuistica, l'argomento comincia a presentare una certa chiarezza.

Tra i più completi lavori, dopo quello di Kelsch e Kiener, vanno citati quelli di Rem-Picci, di Thayer e di Teissier, nonchè i reperti istologici di Marchiafava-Bignami e di Ewing.

Qui facciamo astrazione dalle alterazioni renali che accompagnano e seguono gli attacchi emoglobinurici (vedi *emoglobinuria*).

Circa la frequenza delle nefriti nei malarici, si ripete il fatto osservato già per l'albuminuria, ch'essa varia a seconda dei luoghi.

Tenendo conto delle osservazioni raccolte con esattezza e rigore, si vede che in ciò ha certo molta parte la specie d'infezione dominante.

THAYER ce lo prova. Utilizzando la statistica dei degenti all'ospedale di Baltimora, dove si esaminano le urine di tutti gli ammalati, avrebbe trovato nel computo totale 2.7 per cento: ma, suddividendoli a seconda della specie di infezione, avrebbe avuto:

dalla terzana e quartana 0.7
dalle infezioni multiple (per lo più v'era anche la subentrante autunnale) . . 3.5
dal gruppo delle subentranti 4.7

Le febbri del terzo gruppo dànno adunque il più largo contingente alla nefrite. THAYER, paragonando questa percentuale con quelle della febbre tifoide e della scarlattina, trova ch'essa è alquanto superiore ad ambedue.

Il fatto è passato inavvertito finora, forse perchè la nefrite malarica dà meno sintomi che s'impongano, e l'attenzione è tutta raccolta sui danni ordinari (anemia) della malaria e sulle recidive.

L'epoca dell'anno in cui queste nefriti insorgono a preferenza (THAYER), è l'estate e il principio dell'autunno, cioè il periodo epidemico della malaria. Il che comprova la esatta valutazione dell'elemento casuale (malaria) nella genesi di dette nefriti.

Noi possiamo adunque concludere che la malaria grave dà nefrite con grande frequenza: la benigna, in lievissima proporzione.

Un computo è sempre difficile, perchè qualche caso può sfuggire e la proporzione risulterebbe maggiore; viceversa può attribuirsi a malaria qualche caso in cui la nefrite, dovuta ad altra causa, era prima latente o era passata inosservata.

Sul meccanismo genetico delle nefriti da malaria, l'accordo è quasi perfetto. Le sostanze tossiche generate nell'accesso febbrile, passando per il rene, dànno alterazioni prevalenti delle anse glomerulari con trasudazione nella capsula; necrosi, talora estesa, degli epiteli, sfaldamento di essi. Queste lesioni sono estese a tutta la superficie renale. Le lesioni parenchimatose d'origine tossica perturbano la funzione secretiva renale: dànno edemi intensi e grave uremia.

Già abbiamo visto come per l'anasarca (non essenziale, ma con cilindruria) e per la frequenza della nefrite siano confrontabili la malaria con la scarlattina. A rendere più stretto il nesso contribuisce assai l'analogia delle lesioni istologiche già vista da KELSCH e KIENER e da MARCHIAFAVA.

Più di rado si riscontrano alterazioni renali di origine meccanica; cioè congestioni vascolari e ristagni con globuli parassitiferi, leucociti pigmentati e alterazione degli endoteli vasali. Le localizzazione parassitaria nel rene è in genere poco pronunziata per (GUARNIERI) la rapidità della corrente sanguigna e per l'attività fagocitica degli epiteli. Le alterazioni meccaniche sono limitate a singole sezioni del rene, si esplicano con pochi fenomeni di intossicazione generale, con lievi modificazioni della urina, invece con ricco reperto microscopico (globuli rossi abbondanti, cilindri ialini, ematici, epiteliali). Solo eccezionalmente (caso di EWING) i fatti meccanici si rendono responsabili di gravi danni. In tali casi del gruppo della terzana subentrante la lesione è diffusa a gran parte del tessuto renale. Per la trombosi parassitaria e per le numerose emorragie capillari che vi si uniscono, questi casi darebbero il vero *rene malarico* (perniciosa albuminurica). Questa grave condizione potrebbe sospettarsi in vita per la scarsità dell'urina, l'abbondanza del sangue, l'alta proporzione di albumina, l'abbondanza di cilindri granulosi, epiteliali, ematici, la presenza di globuli parassitiferi isolati o nei cilindri, e finalmente di cilindri con leucociti pigmentati.

I due gruppi di alterazioni (tossiche e meccaniche) possono trovarsi uniti nello stesso rene nei casi gravi di nefrite.

Non v'è bisogno di insistere sul perchè le nefriti dipendenti dal parassita con fase semilunare siano le più frequenti, e sul perchè i primi accessi febbrili diano luogo a nefrite più spesso che le recidive (KELSCH KIENER e THAYER): l'intossicazione indotta da questa specie parassitaria è più intensa e l'organismo è più intollerante alle prime invasioni; più facilmente hanno luogo localizzazioni dell'ematozoo.

Il parassita della terzana semplice — assai di rado quello della quartana — dà origine prevalentemente a miti forme tossiche.

Non tutti gli individui risentono alla stessa maniera i danni che la malaria porta al rene. Come per tutte le cause riconosciute capaci di generare la nefrite, le differenze individuali sono molto forti. Importano questioni di razza (i negri vanno più soggetti alla nefrite che i bianchi a Baltimora) e di clima. Possono agire varie concause che rendono i soggetti più o meno predisposti.

I giovani vanno più facilmente incontro alla nefrite malarica.

La patogenesi della nefrite ne spiega i caratteri distintivi:

In circa i tre quarti dei casi le urine contengono del sangue, specie nel periodo acuto (nefrite emorragica).

Nella massima parte dei casi dànno luogo ad edemi cutanei, spesso circoscritti, talora diffusi a tutto il corpo.

Durando poco ogni accesso, e con esso la conseguente intossicazione, la nefrite malarica acuta nel gran numero dei casi arriva alla guarigione.

Ma, per un'altra proprietà della malaria stessa (recidive), quest'esito non è sempre completo e definitivo. Le recidive altereranno il rene, a seconda dell'intensità loro e a seconda ch'esso si trova più o meno completamente riparato dai danni del primo attacco.

Non è detto però che la nefrite non possa stabilirsi primitivamente in occasione d'una recidiva; il rene in quel momento potendo offrire meno resistenza che all'epoca del primo accesso febbrile.

Quando il rene, apparentemente sano, risente il danno d'un accesso febbrile da malaria, e questo è una recidiva, è difficile stabilire se si tratta d'una nefrite acuta o della acutizzazione di un processo più o meno completamente guarito insorto nella prima infezione.

Dallo stadio acuto, la nefrite, o non raggiungendo la guarigione o risentendo i danni delle recidive ostinate, o per ragioni individuali estranee all'infezione, passa allo stato cronico.

Le difficoltà di stabilire le tappe della nefrite sono qui forse maggiori che per le altre specie di nefrite.

Comunque si possono distinguere 2 forme di nefrite: *acuta* e *cronica*.

1. Nefrite acuta.

Di nefriti acute se ne distingue una *mite* e una *grave*.

La forma mite è la più frequente: si stabilisce con l'accesso o poco dopo. Gli edemi non sono intensi e per lo più limitati alla faccia: l'urina non molto diminuita è generalmente arrossata; ambascia, dispnea, cefalea e vomito non sono comuni.

Ognuno di questi sintomi può essere mentito da un grado anche lieve di cachessia accompagnato da febbre. Se non si porta l'attenzione sulle urine e si sottopongono ad un esame chimico e microscopico, con che si rileva *quantità abbondante di albumina e abbondante sedimento contenente molte emazie, cilindri ialini ed epiteliali, epiteli renali e qualche leucocito*, l'alterazione passa inosservata. Poichè l'esito suol essere buono, se ne stabiliscono per analogia le lesioni dai casi di perniciose: si ha degenerazione degli epiteli, dei tubuli, lieve essudato glomerulare e diapedesi abbondante di emazie.

Con una cura adatta, o anche spontaneamente, questa nefrite guarisce, entro 20 giorni o un mese, con una abbondante poliuria.

Può peggiorare ad un secondo accesso febbrile e passare nella forma grave.

Decorrendo spesso senza essere avvertita, passa facilmente alla forma cronica.

La forma *grave* è una nefrite acuta emorragica con lesioni prevalentemente glomerulari, una glomerulo-nefrite quale potrebbe aversi in una scarlattina.

Si caratterizza per anasarca considerevole e con rapido sviluppo: urine scarse, sanguigne, ricche di albumina; gravi sintomi uremici.

Sui 26 casi di nefrite acuta di THAYER si sono avuti:

11 esiti letali al primo attacco;
13 guarigioni;
9 esiti incerti.

Talora, come in un caso di BARKER, la nefrite acuta diviene letale per l'aggiungersi di un'altra infezione: nel caso concreto la streptococcica si aggiunse alla malarica.

2. *Nefrite cronica.* — La nefrite malarica cronica corrisponde al rene grosso bianco o variegato ed anche talvolta al rene atrofico secondario.

La nefrite cronica può seguire alla nefrite acuta, ma di solito presentasi primitivamente cronica. In tal caso lievi attacchi renali (albuminuria o addirittura nefrite acuta mite) sono passati inosservati.

Abbiamo visto come la nefrite cronica sia piuttosto frequente dopo molte recidive o nella cachessia. Non è improbabile che si stabilisca a preferenza in alcoolisti o sifilitici: comunque ciò non è costante.

In qualche caso la nefrite non si presenta con lo svolgimento subdolo e lento delle forme croniche e neppure insorge con la rapidità d'una nefrite acuta. Può dirsi allora subacuta. Corrisponde all'esacerbazione d'una forma cronica sopita.

La nefrite dei malarici non presenta, come afferma TEISSIER, nei sintomi e nell'evoluzione il quadro della nefrite arteriosa; corrisponde invece nel complesso alle *nefriti croniche* da qualsiasi altra causa e con analoghe alterazioni anatomiche.

Si deve soltanto notare la facilità alle riacutizzazioni del processo che non di rado seguono alle recidive e che si manifestano con aumento notevole del sangue nelle urine e con abbondante reperto microscopico. Nelle nefriti malariche predominano inoltre fenomeni di scompenso circolatorio e astenia molto pronunciata.

Va messo in rilievo che nella malaria la degenerazione amiloide è frequente, e investe con predilezione i reni. Anche allora le condizioni dell'organismo e le proprietà dell'urina non sono diverse dalle altre nefriti con degenerazione amiloide.

Della degenerazione amiloide nella malaria ci occuperemo brevemente a parte.

Pelle.

Nella malaria si presentano manifestazioni cutanee, varie per aspetto, estensione, diffusione, decorso, significato; diverse poi a seconda che ricorrono con gli accessi febbrili, o si stabiliscono nello stato cachettico.

L'importanza dello studio di esse sta per noi in ciò che, come sempre, sono in funzione d'uno stato d'intossicazione più o meno profondo e persistente: le forme che assumono non hanno in sè nulla di così specializzato che le renda utilizzabili a scopo diagnostico o prognostico.

Gli antichi, assai studiosi del nosografismo, avevano ritenuto le estrinsecazioni cutanee delle malattie un segnacolo di troppo valore; ma forse altrettanto eccessiva è la trascuraggine di molti autori moderni. Noi dobbiamo ancora cercare nei vecchi classici, BORSIERI, P. FRANK, PUCCINOTTI, le più vive ed esatte descrizioni delle manifestazioni cutanee da malaria; dobbiamo però d'altro canto con critica severa sceverarle da quanto di estraneo o di soprapposto vi lasciarono mescolato. Forme di sifilide con febbre, pioemie, setticoemie, furono confuse con la malaria: furono ad essa attribuiti gli effetti di infezioni o intossicazioni sopraggiunte. A parte che taluni alimenti generano eruzioni cutanee accompagnate o no con febbre accessionale, è bene assodato che in taluni individui il chinino stesso, il solo chinino, può dar luogo a manifestazioni cutanee.

Ci porterebbe troppo per le lunghe una rivista storica della questione.

Riferiremo quelle forme che da vecchie e da nuove osservazioni risultano in sicuro rapporto con la malaria. E diremo in ordine:

1° delle modificazioni delle funzioni fisiologiche della pelle;

2° delle manifestazioni abnormi diffuse, che talvolta mentiscono esantemi;

6° delle forme circoscritte.

1. Le funzioni fisiologiche della pelle sono, per la malaria, turbate in varia guisa:

a) *Colorito.* — Tutti i malarici, in ispecie quando hanno sofferto qualche tempo i danni dell'infezione, assumono una tinta giallo-terrea, che pur adattandosi in varia guisa al colorito proprio dei singoli individui vi imprime un aspetto talmente caratteristico che lo fa riconoscere da chiunque (medico o profano) abbia in pratica soggetti malarici. Ma quest'abituale, costante, tinta patognomonica dei malarici, non può entrare, giusta la definizione data, tra le successioni morbose.

Qui invece trovano posto le *ipercromie* e le *discromie*, che nei malarici sono molto comuni.

La ipercromia talvolta è diffusa: non è rara nei malarici una pronunziata melanodermia. Quando il colorito bruno, *bronzino*, aveva molto più peso che oggi non abbia per la diagnosi di morbo di Addison, s'è studiato se la malaria avesse con esso dei rapporti. In estese statistiche, come quella di LEWIN, la malaria figura di raro (appena nel 7 °/₀ dei casi) negli antecedenti morbosi degli addisoniani.

Non possediamo ancora nozioni precise per stabilire quanta influenza su queste alterazioni cromatiche della pelle dei malarici abbia lo stato delle capsule surrenali.

b. *Disturbi di tono nutritivo e di circolazione della pelle e del sottocutaneo.* — Questa rubrica ha una intestazione un po' vaga, perchè non ho voluto nulla cedere alle teorie, che riguardano le condizioni nutritizie del nostro tegumento esterno, ma fermarmi alla semplice constatazione dei fatti. Non sarebbe davvero a proposito divagare in teorie esplicative, quando occorre concentrare ogni attenzione per rendere chiara la complessa realtà obbiettiva.

Sotto questa rubrica, necessariamente un po' vaga, adunque, comprenderemo varie condizioni morbose.

La pelle non è arida, secca, ma untuosa, pastosa. La sua flaccidezza è maggiore di quanto non comporterebbe lo sviluppo del sottocutaneo: la pelle si lascia sollevare in larghe pliche ed è quasi cascante dove il grasso sottocutaneo è ridotto. Le gradazioni di questa debolezza di tono della pelle sono infinite.

Un fenomeno più importante è rappresentato dall'*edema*, che ora è scarso ed evanescente ora invece è abbondante e stabile; che ora è limitato a segmenti ristretti del corpo, ora è un vero anasarca, non di rado accompagnato da edemi cavitari. Oscillando tra questi estremi i frequenti edemi dei malarici assumono in taluni casi l'andamento dei così detti edemi da stasi, in altri l'evoluzione degli edemi dei nefritici.

Nel primo gruppo l'edema segue le leggi della gravità e colpisce con maggiore intensità le parti più declivi. Dagli edemi dei cardiaci si distingue, perchè o manca ogni indizio di lesione valvolare o la insufficienza mitralica (vedi cap. V) di cui talvolta si rinvengono alcuni segni obbiettivi, scompare spesso con il ripristinarsi di una buona idraulica e il miglioramento dello stato generale del soggetto.

Si distinguono ancora per il modo relativamente rapido con cui si sono prodotti e poi svaniscono.

Si riscontrano talvolta dopo pochi accessi più o meno gravi, più spesso nei cachettici.

Nel secondo gruppo l'edema compare in modo saltuario in una od in altra regione, oppure prende in modo quasi improvviso l'intero corpo assumendo maggiore sviluppo in regioni abituali, come le palpebre, lo scroto, le grandi labbra, in parti dove è lasso il connettivo. Edemi con tali caratteri li possiamo trovare in alcuni soggetti dopo pochi accessi di febbre malarica del tipo subentrante.

I soggetti colpiti sono per lo più bambini o adolescenti che da poco si sono recati in regioni malariche (TOMASELLI, MARCHIAFAVA, BIGNAMI).

L'edema segue per lo più a parossismi febbrili da malaria, sul cui declinare sembra

(SCHUPFER) scarso il sudore. Suole cominciare localizzato e quindi si estende e generalizza: non è raro che scompaia e si ripresenti.

Se talvolta l'edema si accompagna con evidenti segni di nefrite, avviene pur non di raro (specie nelle forme acute generalizzate) che proceda semplicemente con lievissima albuminuria o anche con sola cilindruria (vedi capitolo: *apparecchio urinario*). In tal modo si stabilisce il quadro del così detto *anasarca essenziale*.

Casi del genere ne avevano già osservato GRIESINGER, GALVAGNI, KELSCH e KIENER: vi avevano insistito REMPICCI e CARDUCCI: SCHUPFER ne ha fatto uno studio diligente.

Gli edemi di ambedue i gruppi sono, abbiamo detto, per lo più di effimera durata: ma talvolta sono tenaci. Durano pochi giorni o anche mesi. Cedono spesso meglio alle cure dirette contro l'infezione malarica che non alle cure abituali per disturbi da stasi o per i fenomeni uremici.

Gli edemi acuti, specie se circoscritti, scompaiono talvolta con il chinino.

È ovvio che la patogenesi di questi edemi non sia facile a comprendere, dappoichè è assai complicato il meccanismo degli edemi in genere. Si può dire che più si è cercato di approfondire la questione, più è divenuta controversa e più è apparsa complessa.

Da parecchie ricerche che in casi di *anasarca acuto nella malaria recente* ha tentato, lo SCHUPFER non è riuscito ad ottenere alcun dato utilizzabile per intenderne il meccanismo. Egli dà peso alla incongrua alimentazione e specie ai disturbi intestinali, quando avvengano in taluni soggetti con alterate funzioni circolatorie, sotto l'influenza del freddo, ecc. In verità con ciò non si fa che enumerare alcune delle condizioni etiologiche. Ma queste dànno edemi similmente in soggetti non malarici (specie nei bambini), sono troppo comuni e banali rispetto al piccolo numero dei malarici colpiti da edemi; agiscono in modo assai complesso e indeterminato. Se quindi la loro conoscenza può riescire di una qualche utilità al pratico, non rischiara in nessuna guisa il problema della patogenesi. Per penetrarlo bisognerebbe anzitutto fossero note le leggi che governano la formazione e circolazione della linfa negli spazi linfatici, nonchè l'influenza che su esse esercita l'attività propria di ciascun tessuto. E pur allora bisognerebbe conoscere ancora le modificazioni della composizione chimica (sia albuminoide, sia salina) del sangue nei malarici, il relativo potere osmotico; l'influenza delle alterazioni circolatorie epatiche e renali che la malaria in ogni soggetto ha prodotto.

Mentre il buio persiste sulla questione della patogenesi, è importante per il pratico sapere come dall'esperienza clinica (GRIESINGER) risulti che le forme di edema acuto presentino prognosi favorevole; invece gli edemi (detti *da stasi*) che sopravvengono nei cachettici ne affrettano l'esito letale.

Circa la cura, si devono anzitutto migliorare le condizioni del tubo intestinale, e non irritarlo nè con purganti, nè con chinacei, nè con ricostituenti (As, Fe). Se il chinino o l'As e il Fe si riconoscono urgenti è preferibile la via ipodermica. È meglio tollerata (SCHUPFER) la dieta solida che la liquida.

c) *Disturbi vasomotori*. — La forte vasocostrizione all'inizio e la intensa vasodilatazione nel declinare d'ogni accesso sono caratteristiche della febbre malarica.

In singoli casi raggiungono è vero particolari intensità e caratteri, acquistando importanza sia per sè (orticaria), sia come coefficenti di prim'ordine in altre manifestazioni (porpora, edemi, forme eruttive).

d) *Sudore*. — Il sudore è uno dei sintomi capitali della risoluzione d'un accesso malarico.

In casi di grave infezione si accompagna con fenomeni di collasso (*perniciose algide*).

Ma questi fenomeni hanno dovuto trovar descrizione in altri capitoli della patologia della malaria.

Quì è opportuno ricordare invece che i malarici anche fuori dell'accesso febbrile possono presentare notevole iperidrosi.

BARDELLINI ne riporta un caso di LASSALVY (1827). Aggiunge poi un caso da lui studiato all'ospedale di Santo Spirito. Lo riferiamo brevemente per la sua raritá:

Trattasi di un robusto campagnuolo, di anni 20, che non ha avuto malattie di sorta e che nulla presentava dal lato ereditario. Aveva sofferto ripetuti accessi di febbre malarica ed era

colpito da una terzana doppia (esame microscopico del sangue). Nulla di speciale all'esame obbiettivo all'infuori di un grosso tumore di milza.

Mentre era convalescente delle febbri, alla visita vespertina fu trovato in un bagno di sudore senza che avesse notato nè brivido, nè calore. Senza causa alcuna aveva incominciato a sudare in quel modo. Asciugata la pelle, dopo pochi istanti si vedeva gremita di goccioline di sudore; tal profusissima iperidrosi durò continua nella notte; nel giorno seguente e per una settimana rimase invariata, malgrado la somministrazione di infuso di salvia, di atropina ed altri medicinali; contemporaneamente si seguitava la somministrazione del chinino che non era stata mai sospesa. Dopo una settimana la secrezione incominciò a diminuire lentamente fino alla totale scomparsa in capo a 12 giorni, epoca nella quale l'infermo abbandonò l'ospedale.

Fenomeno di assai minore importanza è la comparsa della eruzione detta *miliare*, che spesso accompagna l'abbondante sudazione. Sono vescicolette piccole, uguali, bianche, trasparenti, che hanno sede di preferenza sul ventre, e corrispondono allo sbocco delle glandole sudorifere ostruito e sporgente (*miliare bianca*).

In taluni rari casi con intensità dei fenomeni vasomotori o con profonda discrasia il sudore è tinto in rosso da sangue stravasato (*miliare rossa*).

La eruzione miliare cede il posto a fine desquammazione.

2. *Manifestazioni cutanee diffuse.* — Abbiamo già osservato nella parte generale che le manifestazioni cutanee dei malarici non hanno nulla di specifico, quanto alla loro natura.

La pelle non è uno specchio che riflette passivamente le intossicazioni dell'organismo. Di fronte alla molteplicità dei tossici il numero delle immagini è assai limitato; ognuna dipende in parte dalle condizioni dello specchio.

È sempre difficile stabilire se la forma della lesione anatomica della cute dipenda dall'agente determinante oppure dalla disposizione individuale.

Si riscontrano con predilezione nei bambini e nei giovanetti.

L'infezione malarica non si trova ai primi accessi: per lo più di cachessia non vi sono indizi.

Rispetto alle eruzioni cutanee la malaria è polimorfa.

Non hanno, all'incontro che nelle singole malattie eruttive, caratteri morfologici speciali che permettano diagnosticarne la natura dalla semplice forma; presentano invece spesso forme intermedie. Si riconoscono di natura malarica, perchè presentansi in corrispondenza di singoli accessi febbrili, per lo più all'inizio, e con essi si dileguano più o meno completamente; e perchè ricorrono, per conseguenza, in modo periodico. All'osservazione clinica bruta, perchè in ogni caso riesca veramente provata la natura malarica dell'eruzione cutanea diffusa, va unito l'esame del sangue che dimostri parassiti in evoluzione nella fase febbrigena.

Altro carattere discriminativo circa l'origine dell'eruzione è la sua scomparsa subito dopo l'uso del chinino: con il farmaco specifico scompare febbre ed eruzione cutanea.

Quest'ultimo argomento è tanto più significativo in quanto ognun sa ormai come il chinino per sè, indipendentemente dalla malaria, possa dar luogo a qualche esantema (eritema, urticaria, ecc.), simili a quelli che genera la malaria. Quando in malarici l'eruzione compaia dopo il chinino il giudizio circa la causa determinante va rimesso ad ulteriore osservazione, stabilita *ad hoc*.

Manifestazioni cutanee diffuse ne sono state descritte come orticaria, come semplici eritemi (VACCARI), come eritemi nodosi (MONCORVO, RIVA-ROCCI); come eruzione simile a morbillo (PUCCINOTTI), o a scarlattina (PUCCINOTTI, MARCHIAFAVA).

Le lesioni anatomiche di ogni specie di eruzione, stimo superfluo descriverle partitamente: in rapporto con esse sta il modo di risolvere e scomparire, non tutto il quadro clinico nè il decorso.

L'accesso febbrile da malaria può presentare talvolta, insieme con l'eruzione cutanea, un corteggio di sintomi che possono farne misconoscere la natura.

L'orticaria è, per consenso generale, la più frequente; viene nel corso di qualsiasi specie d'infezione; ma a preferenza nella terzana semplice.

Secondo VACCARI l'orticaria malarica si distinguerebbe per ciò che, invece che da ponfi

circoscritti e risultanti d'un centro bianco con zona rossa o rosea alla periferia, è rappresentata da chiazze appena rilevate, irregolari, di colorito uniforme rossastro, che si confondono l'una con l'altra: si distinguerebbe inoltre perchè non darebbe prurito.

Spesso disturbi gravi gastro-intestinali e perfino leggiera itterizia precedono la comparsa dell'eruzione (MASUCCI).

Analogamente all'orticaria si comporterebbe l'eritema intenso e diffuso a tutto il corpo.

L'esperienza clinica insegna (MARCHIAFAVA, MASUCCI) che le eruzioni morbilliforme e scarlattiniforme si verificano nelle febbri del tipo subentrante: si tratta in genere di febbri forti: spesso questi esantemi compaiono all'inizio del parossismo febbrile, e com'esso dilegua tendono a scomparire: i sintomi collaterali sono più propri dell'infezione malarica che non della rispettlva infezione specifica.

Il quesito se l'eruzione cutanea si debba a disturbo meccanico di circolazione locale o a fenomeni tossici, dipendenti sia dal parassita solo *ex se* sia per la concomitanza di veleni variamente originati, è stato da quasi tutti gli autori risoluto nel senso che si tratti di fenomeni tossici. Il fatto che mal si comprenderebbe come disturbi di circolo si presentassero in modo se non uniforme, molto simile per tutta la pelle; che avessero uniforme decorso; il fatto che eruzioni analoghe si devono in altre circostanze a sostanze chimiche più o meno ben determinate nella loro composizione; il fatto che ricerche dirette istituite in qualche caso (RIVA-ROCCI, *eritema nodoso*) non hanno dimostrato parassiti, mentre se ne trovavano in circolo, tutto ciò sta a fortificare l'ipotesi che si tratti di fenomeni essenzialmente tossici.

Come le sostanze tossiche agiscano, se direttamente irritando il tessuto, se mediante fenomeni circolatori o nervosi, è difficile lo stabilire oggi. Le forme assai transitorie, come l'orticaria, possono avere origine da fenomeni vasomotori con lieve essudazione; nelle forme più stabili v'è l'azione topica flogistica.

Di ben altra importanza sono le diffuse macchie di porpora che si verificano nei malarici con frequenza maggiore che tutte le altre eruzioni esantematiche.

Della porpora abbiamo creduto occuparci studiando le modificazioni del sangue dei malarici, e a quel capitolo rimandiamo senz'altro.

Qui la citiamo ancora, sia per l'alto suo significato discrasico, sia perchè quest'accenno serve come ponte di trattare di altre macchie (*macchie blu*) che possono considerarsi quasi intermedie tra le eruzioni esantemiformi ora descritte, e le macchie di porpora.

Delle *macchie bluastre* dei malarici LORIGA ne ha fatto uno studio accurato (1888). Sono fisse cioè non scompaiono alla pressione; di grandezza variabile; piane, oblunghe col maggior diametro secondo l'asse del corpo, grigio-bluastre. Si potrebbero dire meglio per il loro colore vinose, violacee, ardesiache. Compaiono con l'accesso febbrile e dileguano solo lentamente dopo che la febbre è troncata. Si devono (LORIGA) a dilatazioni e ad alterazioni dei capillari sanguigni con stasi e stravaso di globuli rossi e di leucociti pigmentiferi nell'avventizia e nei tessuti circostanti.

3. *Forme cutanee circoscritte.* — Fra queste non occorre che mentovare l'*erpes labialis:* è manifestazione ordinaria d'ogni accesso.

Nei cachettici la rupia era stata riscontrata da qualche autore (MANASSEI), ma solo recentemente è stata descritta, nella scuola del MAIOCCHI, con precisione che non ammette dubbi. Essa non è dovuta certamente al germe dell'infezione, ma alle conseguenze deleterie che l'organismo ha subìto a causa della malaria.

Come tutte le rupie dei cachettici, quella dei malarici ha sede agli arti inferiori. Comincia come una bolla che insorge rapidamente e dura poco: è rugosa e depressa: il contenuto è formato di pus e sangue. Quando la bolla si rompe, il contenuto si dissecca e si forma una crosta nerastra o grigia, spessa, umida, stratificata, dall'apparenza d'una conchiglia d'ostrica. La caduta della crosta lascia dietro sè un'ulcera profonda.

La nozione che la rupia può verificarsi nei cachettici da malaria è importante dal punto di vista diagnostico, ritenendo alcuni che essa sia per lo più di origine sifilitica. Per

la diagnosi differenziale serve, oltre i dati negativi circa la infezione luetica pregressa, la sede esclusiva della forma cachettica negli arti inferiori e la mancanza d'una estesa zona d'infiltrazione intorno all'ulcera.

La esistenza o no di stimmate della scrofolosi e dell'anello rosso vinoso che si riscontra all'esterno delle lesioni scrofolose la distinguono dalla rupia scrofolosa.

Rupie d'altra origine non sembrano ammissibili.

Finalmente, ci rimane a dire della cancrena cutanea.

La cangrena multipla, come occorre in tutte le gravi infezioni, così anche nella malaria e in ispecie nella cachessia. È rappresentata da zone multiple, non simmetriche; è lesa la pelle e con essa i tessuti immediatamente sottostanti, non le estremità degli arti. La cangrena insorge spesso indipendentemente da accessi febbrili.

Un caso assai dimostrativo ne pubblica Osler (1900): focolai multipli di cangrena primitiva alla natica, alla palma della mano, intorno all'articolazione tibio-tarsica: parassiti nel sangue: con il chinino guarigione della febbre e della cangrena. Le colture batteriologiche del sangue e il comportamento della leucocitosi escludono infezioni secondarie.

Per quanto si rapporta invece alla forma di cangrena simmetrica (morbo di Raynaud), tenendo conto di tutta la casuistica si deve dire che appena 8 % circa dei casi di morbo di Raynaud hanno sofferto malaria. Fra moltissimi malarici si trova appena un qualche caso di asfissia simmetrica. Se un nesso esista deve mettersi in dubbio.

IV.

Scuola di Neuropatologia della R. Università di Roma
diretta dal Prof. G. Mingazzini

La cura mercuriale della tabe

Considerazioni e casistica personale

per il dott. ANGELO PIAZZA, assistente e medico-chirurgo negli Ospedali.

La tabe, entità nosologica ben determinata per ciò che concerne la sua svariatissima sintomatologia, è ancora oggetto di molti studi per tutto quello che interessa la sua etiologia, la sua patogenesi e la sua anatomia-patologica. Ne segue che, sebbene ogni sua manifestazione (dolori, atassia, artropatie, crisi di varia natura e a carico dei diversi organi, ecc.), abbia, si può dire, un rimedio quasi specifico, ancora si è al buio circa il modo di guarirla o di arrestarne il fatale decorso.

La questione se il mercurio nella tabe sia capace o no di dare buoni risultati, quindi se convenga o no dare il mercurio ai tabetici, si agita da parecchi anni senza che sia ancora possibile stabilire un accordo fra i numerosi autori (francesi e tedeschi) che si sono occupati di tale argomento.

Riferire per quanto più completamente mi è stato possibile sulla letteratura; avvalorare, con la dimostrazione di casi clinici che ho avuto l'occasione di studiare, le varie ipotesi emesse dagli autori; dare delle norme, relativamente esatte, circa l'uso della terapia mercuriale nella malattia di Duchenne, ecco quanto mi sono proposto di fare con il presente lavoro.

***

Erb, il quale ha scritta una monografia classica sulla cura della tabe (1), confessa che i medici, in tale malattia, si sono affannati in una serie di ricerche terapeutiche, tutte però seguìte da infruttuoso successo. Egli dice che se nella tabe qualche metodo di cura dà risultati buoni e sicuri, non bisogna inferirne che questa cura sia la specifica, giacchè ci troviamo di fronte a un morbo così proteiforme, con tale lungo e vario decorso, con manifestazioni maligne e benigne, con tali remissioni inaspettate e tali miglioramenti spontanei, che l'analisi dei successi sanatorî, non può non lasciarci molto incerti nel dare su di essi un giudizio definitivo. Nè le nostre conoscenze intorno alla base anatomo-patologica della malattia, ancora malsicure; nè l'elemento essenziale del processo tabetico, ancora sconosciuto, nè la sede della malattia ancora contestata, ci forniscono elementi fondamentali per una terapia razionale. Sicchè di leggieri si comprenderà quanto nella tabe occorra agire con cautela e quanto sia necessario controllare ogni risultato, basandosi sulla scorta di una casuistica quanto mai ricca.

Oramai è da tutti riconosciuto che, pure dando grande importanza agli strapazzi fisici e funzionali, ai traumi, al raffreddamento, quali agenti produttori della tabe, la causa che più influisce sulla comparsa di questa, è una pregressa infezione sifilitica. Le statistiche di Erb e di Fournier, che dànno rispettivamente una proporzione del 90 per cento e del 70 per cento, provano in maniera molto chiara la verità dell'asserto. Ma come agisce la sifilide?

A prescindere dalla dottrina parasifilitica della tabe. ammessa da Fournier e da Strümpell, di cui ci occuperemo in seguito, troviamo nella letteratura contemporanea, autori che considerano la tabe una malattia di natura sifilitica. Il Lesser (2) ammette che nella sifilide, oltre le manifestazioni primarie (ulcera), secondarie (infiammazioni papulose), terziarie (infiammazioni gommose), vi siano delle manifestazioni quartenarie a carico degli organi interni, compreso il sistema nervoso; tipo di questa infezione quartenaria, sarebbe secondo il Lesser, la tabe. Tale idea, non concepita però in maniera così assoluta, è stata certo quella che, anche in tempi anteriori alla pubblicazione di Lesser, ha indotto gli autori a sperimentare nella tabe il mercurio, rimedio specifico della sifilide.

Infatti, Leredde, in ripetute comunicazioni fatte alla Società di dermatologia in Parigi (3) e al Congresso di neuropatologia in Toulouse (4), aveva fin dal 1902 affermato che circa il 90 per cento dei tabici hanno la lues; avendo un gran numero di questi migliorato e alcuni essendo anche guariti con una cura mercuriale, si deve ritenere la tabe non un'affezione parasifilitica, bensì veramente sifilitica; « fatto importante », aggiunge l'A., « non « solo dal punto di vista teoretico, ma anche terapeutico, perchè ci possiamo

« così giovare di una cura specifica applicata più costantemente e con mag-
« giore regolarità e convinzione ».

Nel 1903 l'A. prende di nuovo a sostenere tale idea in una voluminosa pubblicazione in cui arriva alle seguenti conclusioni che qui letteralmente trascrivo (5):

« L'affezione, conosciuta col nome di tabe, è nei sifilitici, di natura
« sifilitica ed è curabile col trattamento mercuriale. Questa verità non è
« stata riconosciuta; *a*) perchè la cura mercuriale non è stata fatta rego-
« larmente e con dosi sufficienti di mercurio; *b*) perchè, come tutte le altre
« lesioni del sistema nervoso, le lesioni sifilitiche della tabe importano
« lesioni secondarie e i sintomi, prima curabili, divengono in seguito defi-
« nitivi. Più il processo è antico e più numerosi saranno i sintomi di tal
« genere; *c*) perchè gl'istologi che possono a volte, con l'esame microscopico,
« affermare la natura sifilitica di una lesione, hanno creduto, in nome del-
« l'anatomia-patologica, asserire che, determinate lesioni, non erano sifili-
« tiche, quando la natura di queste era a loro sconosciuta.

« La tabe non è un'entità morbosa indipendente, ma semplicemente
« una modalità anatomo-clinica legata a una diffusione particolare, a una
« evoluzione lenta del processo sifilitico.

« Esistono tutte le forme di passaggio fra le forme tipiche della sifilide
« cerebrale o spinale e la tabe ».

Come si vede, tali conclusioni sono quanto mai ardite. Leredde confuta, e anche in modo violento, la teoria delle tossine parasifilitiche emesse da Fournier; per Leredde non esiste più tabe, esiste bensì la sifilide; « le mot, tabes », egli scrive, « n'a, à mon avis, que la valeur d'une convention nosologique »; al posto di una meningo-encefalite interstiziale diffusa (come si ha nella tabe) egli non vede che una meningo-encefalite sifilitica, null'altro, cioè, che un'infiammazione specifica.

Certo non credo che tutti possano sottoscrivere pienamente le idee di Leredde; sta però il fatto che, per quanto avanzate siano le nostre cognizioni sulla anatomia patologica e sulla diagnosi della tabe e della sifilide cerebro-spinale, pure, molto di frequente, occorrono dei casi dinanzi ai quali si resta molto in dubbio nell'affermare che si tratti dell'una piuttosto che dell'altra forma. Ciò è riconosciuto anche da Faure (6), il quale basandosi sull'autorità di Raymond, ritiene che l'attenuazione dei sintomi tabetici, ottenuti colla cura mercuriale, sia dovuta alla coesistenza di meningo-mieliti curabili, aventi la stessa sintomatologia della tabe, cioè: abolizione dei rotulei, oftalmoplegia, paraplegia, dolori a cintura, ecc. Nè i recenti studi sull'esame del liquido cefalo-rachidiano nella tabe, hanno tolto il dubbio. Infatti Widal, Sicard e Ravaut (7), con le loro ricerche, han dimostrato che il linfocita nel liquido cefalo-rachideo non è elemento specifico della tabe,

della demenza paralitica o della tubercolosi meningea; essa non sta altro che a rappresentare un' irritazione e, come tale, lo si riscontra anche nella meningite e nella meningo-mielite sifilitica.

A conferma di quanto asserisce, Leredde (8) riporta i risultati ottenuti colla cura mercuriale fatta in casi di tabe. Infermi sottoposti alla seguente cura: iniezioni di cianuro di Hg. ripetute per un anno; in seguito un'iniezione per settimana di 10 centgm. di calomelano ripetuta per 6 settimane; appresso 6 settimane di riposo e in fine 6 settimane di cura, presentarono, dopo un anno e mezzo di cura, in parte miglioramento, in parte scomparsa dei sintomi (diplopia, disturbi di accomodazione, tachicardia, amiotrofia, disturbi vescicali); sintomi nuovi non apparvero. Sicchè conclude l'A., l'evoluzione della malattia si può dire arrestata. Così pure Lejeune (9) riporta casi migliorati e perfino guariti con iniezioni di benzoato di Hg. ad alta dose.

Pur volendo prestar fede a tali reperti, bisogna però osservare che le statistiche presentate da Leredde e Lejeune sono troppo scarse per potere avere importanza; nè d'altronde gli AA. hanno seguìto per molto tempo i loro malati, sicchè essi non ci danno un'epicrisi la quale sarebbe utilissima per controllare la verità delle pretese guarigioni. Non bisogna poi dimenticare ciò che è affermato da Oppenheim (10) e da altri, che cioè la tabe può anche avere un decorso benigno, vale a dire svolgersi in modo, che i sintomi hanno solo un valore diagnostico, senza che l'individuo colpito abbia gran che a soffrire e senza che egli debba interrompere la sua attività professionale; ciò tuttavia non significa che la malattia sia cessata.

Tale modalità di decorso della tabe, più volte ricordata dal Mingazzini (11) nelle sue lezioni cliniche, è molto ben dimostrata dal seguente caso.

Osservazione I (Registro II dell'Ambulatorio; pag. XXXI, n. 88). — C.... N...., impiegato di anni 54. Nulla di importante dal lato ereditario. Contrasse lues a 25 anni che curò con iniezioni di sublimato, ripetute, a giorni alterni, per la durata di 3 mesi. Dopo 25 anni dalla pregressa infezione sifilitica, vale a dire a 50 anni di età, l'infermo cominciò ad accusare dolori vaghi, fugaci negli arti inferiori, simili a stilettate e rapidi come guizzi di folgore; contemporaneamente avvertì disturbi transitori a carico della vescica nel senso che la minzione, a volte, si effettuava con una certa lentezza, a volte si effettuava spontaneamente e senza che l'infermo potesse trattenerla con lo sforzo della volontà. L'esame obbiettivo diede: abolizione dei riflessi rotulei, oscillazione del tronco nella posizione di Romberg; scomparsa del riflesso irideo agli stimoli luminosi; permanenza di questo alla prova di accomodazione. Tutto ciò accadeva nel 1897.

L'infermo non è punto preoccupato del proprio stato; si sottomette a una cura di KI e di As e continua a occuparsi dei suoi affari.

Nel 10 giugno 1901 si presenta alle consultazioni dell'ambulatorio per dirci che, dopo un lungo periodo di lavoro celebrale, si è manifestato in lui uno stato di estrema agitazione. Infatti si trovano tutti i segni di una pura nevrastenia cerebrale associata a un lieve stato ipocondriaco che fa stare tutto il giorno l'infermo in continua auto-osservazione. L'esame obbiettivo

rivela: lieve oscillazione nell'arrestarsi quando il paziente cammina all'indietro; pupille anisocoriche (D > S); abolizione dei riflessi rotulei; presenza dei sintomi di Romberg e Argyll Robertson. Si diagnostica «nevrasthenia cerebri» associata a tabe e si prescrive di continuare l'uso di KI e di As, prendendo, come rimedio nuovo, qualche pillola di Ph.

11 dicembre 1903. L'infermo dice che è guarito dei suoi disturbi nevrastenici. Accusa di tanto in tanto qualche lieve dolore folgorante negli arti inferiori, più acuto nelle giornate umide e piovose e durante i cambiamenti atmosferici. Nulla di nuovo rivela l'esame obiettivo.

5 marzo 1904, L'infermo continua a sentirsi bene; ha ripreso la sua vita febbrile di impiegato e di affarista. Essendo con lui in qualche intimità, mi confessa che non crede affatto di esser tabico e con questa convinzione non fa alcun conto delle nostre raccomandazioni. Dice che continua a prendere lo ioduro solo perchè è sicuro che questo « purga il sangue ».

È difficile il dubitare che in questo caso non si tratti di tabe; esso anzi ne è un caso volgare, il quale ha la sola caratteristica di decorrere in modo estremamente benigno, anzi addirittura subdolo per ciò che riguarda i disturbi subiettivi, così gravi e così svariati, tanto comuni nella malattia di Duchenne. Ebbene, ecco un paziente nel quale la tabe si è arrestata da anni, malgrado non abbia mai praticato cure di mercurio.

Pur non accettando dunque le idee così dogmatiche di Leredde, a cui sopra abbiamo accennato, bisogna però riconoscere ed ammettere che vi sono dei casi in cui, nella tabe, una cura mercuriale esercita realmente un'azione benefica nel senso che produce un miglioramento di qualcuno dei suoi sintomi; per esempio i dolori. Nè, secondo altri, la sua azione si esplica solo sul sintoma dolore.

Dinkler (12) trovò che il mercurio, adoperato in 71 tabetici, produsse una miglioria in 58 casi; Bockardt (13) in 95 casi, ebbe, nella proporzione del 20 per cento, un periodo di arresto permanente, nel periodo iniziale della malattia; di remissione, nel periodo atassico. Rumpf (14) cita il caso di due tabici nel periodo paralitico, i quali riuscirono a camminare dopo una cura di frizioni mercuriali unite a ginnastica.

Leduc (15) in 4 casi di tabe praticò ripetutamente per lungo tempo delle iniezioni di gm. 0. 02 di $Hg\,Cl^2$, ed ebbe i seguenti risultati: tre infermi migliorarono nei disturbi atassici e nelle crisi gastriche; i riflessi rotulei rimasero aboliti, come pure invariati perdurarono i dolori lancinanti. Il quarto infermo migliorò nell'atassia a carico degli arti superiori, nella paralisi del n. abducens e nelle crisi laringee.

Lemoine (16) sottopose 6 tabici, per 6 mesi, 1 anno, a delle iniezioni di benzoato di Hg ed ottenne: scomparsa dei dolori lancinanti, miglioramento dell'atassia e dei disturbi vescicali. Importante, fra questi casi, è quello di un infermo, il quale non era capace di fare altro che qualche passo con molta fatica e con l'aiuto di due infermieri; aveva inoltre disturbi della sensibilità e della vescica, senso di cintura al torace e dolori

lancinanti. Dopo sole 6 settimane di cura, il paziente camminava senza alcun aiuto, poteva ballare, andare in velocipede, ecc. Della tabe restavano: l'abolizione dei riflessi rotulei e la pigra reazione iridea agli stimoli luminosi.

Aubrée (17), riportando le storie di 69 casi di tabe in parte personali, in parte presi dai lavori di Duc, Lemoine e dalla tesi di Espitalier, in cui fu praticata la cura specifica, arriva alle seguenti conclusioni: nove infermi non ebbero più dolori lancinanti, e videro diminuite di intensità le crisi gastriche e le iperestesie. Negli altri sessanta malati si ebbe: scomparsa quasi totale dei dolori lancinanti; miglioramento delle crisi gastriche, dei disturbi motori e dei fenomeni atassici sia negli arti superiori, che inferiori; sparizione quasi completa o diminuzione dei fenomeni morbosi a carico della vescica e della sfera genitale; infine, miglioramento o scomparsa delle paralisi oculari, della indebolita potenza visiva, dell'artropatia tabetica, dei disturbi respiratorî e circolatorî (crisi laringee e tachicardia), miglioramento dello stato generale. Presso a poco invariati rimasero i sintomi obiettivi e lo stato dei riflessi.

Vaudey (18) ha pure avuto occasione di sottoporre al trattamento intensivo e prolungato (iniezioni giornaliere di gm. 0. 07 di biiodato o di benzoato di Hg. ripetute per 2-3 anni con l'intervallo di qualche mese) quattro infermi, dei quali tre sifilitici, affetti da tabe con manifestazioni caratteristiche obiettive e subiettive, quali artropatie, mal perforante del piede, dolori a lancetta e folgoranti, disturbi a carico della vescica e nella sfera genitale e in tutti e quattro i malati ha ottenuto risultati più che soddisfacenti nel senso che, salvo la permanenza dell'abolizione dei rotulei, e qualche lieve disturbo nella coordinazione dei movimenti (atassia), tutti han potuto riprendere le loro occupazioni e tornare alla vita ordinaria.

Raichlin (19) fin dal 1897 sosteneva che il trattamento specifico nella tabe si deve tentare solo nel 1° stadio della malattia, quando cioè esso è capace ancora di influenzare direttamente le tossine specifiche « causa probabile » aggiunge l'A. « delle degenerazioni tabetiche del sistema nervoso ».

Il Voss (20), conviene che, a volte, i buoni effetti della cura mercuriale si debbono attribuire a una sifilide florida che complica la tabe; tale fatto, ammesso come ipotesi da Voss, è riconosciuto vero da Andry (21) il quale riferisce di avere visto due casi di tabe aventi in atto rispettivamente una glossite sclerosa ed un eritema circinnato.

Moebius (22) dice che nella tabe una cura mercuriale può essere utile in quanto che può dirci se vi sono eventuali residui di una sifilide terziaria.

Infine ricorderemo Erb (23) quale fervido sostenitore della terapia specifica della tabe. Secondo questi, la cura mercuriale deve essere intrapresa: *a)* in tutti i casi di tabe, quando vi è in atto un processo sifilitico ancora florido; *b)* in tutti i casi in cui la sifilide in atto è complicata a sintomi

cerebrali o meningei; *c*) in tutti i casi di tabe in cui la sifilide pregressa non è stata affatto o è stata insufficientemente curata; *d*) in tutti i casi iniziali di tabe quando si abbia il sospetto che vi sia un'infezione luetica pregressa; *e*) quando la tabe si manifesta in forma atipica ed è eventualmente accompagnata da processi luetici terziarî; su ciò richiama l'attenzione anche Fournier. Erb aggiunge che la cura mercuriale nella tabe, quanto più è precocemente iniziata, tanto più può dare buona speranza che venga ostacolato lo sviluppo della malattia.

Tali norme hanno poi ricevuto conferma dall'esperienza di Hirschron (24), Grasset (25), Sarbò (26), Voss (27), Darkschewitz (28), e di Belugou et Faure (29).

Ammessi così, da una buona maggioranza di autori, i buoni risultati che può dare il mercurio in questa malattia, non se ne deve concludere che, ad ogni ricomparsa dei sintomi tabici, bisogna ripetere la cura, giacchè, come l'esperienza insegna, essa in genere, applicata per la seconda volta, non produce più alcun effetto. Tal fatto rilevato dal Rumpf (30), è anche dimostrato dai seguenti casi clinici, brevemente riassunti dai protocolli del prof. Mingazzini.

Osservazione II (24. III. 1898. Registro VII, pag. 21). — M. G. di anni 40. A 28 anni lues, curata. Dopo 13 anni apparvero dolori lancinanti negli arti inferiori. Con 15 iniezioni di $Hg.Cl^2$ i dolori guarirono e l'infermo stette bene tre anni; ma dopo essi, si ripresentarono molto più intensi senza che più li facesse scomparire una nuova cura mercuriale; ai dolori anzi seguì atassia, crisi gastriche, diminuzione della potenza visiva. L'esame obbiettivo rivela: triade fenomenica tabica; disturbi del senso muscolare, paresi del muscolo retto esterno di S; ipoageusia; ipoacusia.

Osservazione III (27. VIII. 1898. Registro VIII, pag. 63). — R. N. di anni 46. A 21 anno sifilide, curata. Dopo 22 anni si manifestarono crisi dolorifiche, localizzate al calcagno S. e alle cosce, che furono diagnosticate come sintomi di tabe. Una cura mercuriale fece sparire tali dolori; però questi ricomparvero dopo due anni e questa volta senza più ritrarre miglioramento da alcuna cura e nemmeno dal mercurio, L'esame obbiettivo diede: presenza del sintoma di Westphal, Romberg e Robertson; parestesie cefaliche, atassia.

Osservazione IV (29. XI. 1898. Registro IX, pag. 1). — D'A. N. di anni 34. Lues a 27 anni; a 29 anni dolori folgoranti a lancetta negli arti inferiori esacerbantisi ogni anno in autunno Nei principî del 1898 dopo un viaggio in ferrovia fu colto da un'improvvisa crisi paretico-atassica che lo obbligò a letto per parecchie settimane e che risolse con $Hg.Cl^2$ e KI. Però dopo un altro viaggio, la crisi paretico-atassica si ripetette senza più migliorare, ad onta delle cure mercuriali. Il risultato dell'esame obbiettivo: abolizione dei riflessi tendinei e cutanei; sintoma di Argyll Robertson; sintoma di Romberg; atassia; incoordinazione nei movimenti; lieve diminuzione dell'udito bilateralmente (1).

---

(1) Tale caso, importante per l'insorgere brusco e rapido dell'atassia, fu oggetto di lezione del prof. Mingazzini e, come tale, pubblicato da me sul *Policlinico* (31).

*
* *

Di fronte a coloro che asseriscono che il mercurio esercita un'azione favorevole su molti dei sintomi della tabe, troviamo nella letteratura altri autori, i quali, pur avendo adoprato l'Hg senza preconcetto alcuno, affermano che questi non ha agito sulla malattia nè in bene, nè in male.

Così Moebius (22) sostiene che è impossibile arrestare la tabe con una cura antisifilitica e confessa che, nella sua lunga pratica, non ha mai visto alcun buon risultato da una cura di frizioni mercuriali.

Anche Aubrêe, già citato (17), riferisce che in tre dei 69 infermi, dei quali riporta la storia, il mercurio sembrò dapprima che desse qualche effetto, ma si vide in realtà, alla fine, che non aveva dato alcun risultato apprezzabile.

Come contributo personale, posso riportare le seguenti osservazioni di tabici curati col mercurio e in cui questo non manifestò alcuna azione. Le storie, brevemente riassunte, son tratte dai registri delle storie cliniche del prof. Mingazzini.

OSSERVAZIONE V (21 luglio 1898, registro VIII, pag. 33). — N... N..., di anni 56. Dopo 25 anni da una infezione luetica, cominciò ad avvertire parestesie e pesantezza nell'arto superiore destro; insorsero in seguito: dolori ai lombi, dolori lancinanti nelle gambe e nelle mani, insufficienza della vescica, diplopia e a volte triplopia. Ripetute iniezioni di $HgCl_2$ non giovarono affatto a modificare o a lenire tali disturbi.

All'esame obiettivo si riscontra: abolizione dei riflessi rotulei; anisocoria (S > D); presenza del sintoma di Romberg e di Robertson; paresi bilaterale dei muscoli retti esterni; deambulazione paretico-atassica.

OSSERVAZIONE VI (7 febbraio 1899, registro IX, pag. 65). — A... S..., di anni 51. Sifilide contratta a 31 anno, seguita da manifestazioni secondarie, e curata solo per qualche tempo con KI. Dopo 16 anni dalla lues, comparvero dolori lancinanti alle ginocchia, seguiti da un senso di stanchezza sempre progressivo.

Una cura di 60 pillole di Dupuytren, non migliorò, nè arrestò le sofferenze dell'infermo, tanto che, ben presto, si svolse il quadro tipico della tabe nel periodo preatassico.

OSSERVAZIONE VII (2 giugno 1899, registro X, pag. 9). — A... L..., di anni 33. I primi disturbi subiettivi della tabe cominciarono 11 anni dopo una pregressa infezione luetica non curata; l'infermo avvertiva iperestesia negli arti inferiori seguita da dolori i quali colpirono anche i testicoli. L'uso ripetuto di pomata mercuriale non migliorò tali disturbi, nè impedì che si manifestasse tutto il quadro della tabe confermato dal seguente esame obiettivo: abolizione dei riflessi rotulei; abolizione della reazione iridea alla luce; sintoma di Romberg; paresi del VI di S; e diplopia.

OSSERVAZIONE VIII (22 settembre 1898, registro VIII, pag. 80). — C... G..., di anni 39. Nel 1890 contrasse sifilide che non curò. Nel luglio 1898 avvertì dolori lancinanti in ambo gli arti, dolori a cintura intorno al torace e fu inoltre colto da crisi gastriche. Cure di Hg e KI non produssero alcun effetto, talchè l'esame obiettivo del paziente, praticato nel settembre del 1898 fa rilevare: anisocoria (D > S); iridi non reagenti alla

luce; abolizione dei riflessi rotulei; iposmia destra; lieve Romberg; crisi gastriche; paresi del detrusore della vescica.

Osservazione IX (25 novembre 1902, registro XV, pag. 138). — C... C..., di anni 45. Sifilide a 18 anni non curata. Dopo 20 anni, cominciarono a manifestarsi dolori lancinanti negli arti inferiori seguiti, in diverso ordine di tempo, da debolezza, incoordinazione nei movimenti, da diplopia, da disturbi della vescica e da parestesie negli arti inferiori. L'infermo negli ultimi 5 anni di malattia fece parecchie iniezioni di $Hg\,Cl_2$, ma queste, invece di procurargli qualche giovamento, gli davano un gran senso di prostrazione.

All'esame obiettivo si riscontra: atassia, presenza dei sintomi di Romberg, Westphal e Robertson; anisocoria ($D > S$); paresi del detrusore della vescica.

*
* *

Inversamente a quanto sostengono quegli autori, dei quali poc'anzi abbiamo fatto cenno, che cioè il mercurio sia nella tabe, o capace di dare dei miglioramenti, o essere indifferente, altri opinano che tale sostanza sia in questa malattia un agente terapeutico assolutamente dannoso. Alcuni poi, (Ziegelroth, Genossen, Blasko) arrivano a tal grado di pessimismo, da parlare perfino di un'influenza tabogena del mercurio. Questa ultima credenza è stata più particolarmente obietto di particolari studî. Così Neisser (32), confutando i lavori di Ziegelroth e di Genossen, che combattono violentemente l'uso del mercurio, e quelli di Blascko, che è contrario a una cura mercuriale, sia prolungata che intermittente, si è occupato della questione se, dall'uso del mercurio, possa derivare la tabe. L'Autore, basandosi su di una statistica di 545 casi di individui sifilitici divenuti tabetici, ha potuto avere i seguenti risultati:

in 354 casi non era stata fatta alcuna cura mercuriale;

in 173 casi la cura era stata fatta insufficientemente;

in 18 casi si fecero 5-6 iniezioni di $Hg.Cl^2$ nel primo anno dell'infezione. Si può dunque con sicurezza affermare, conchiude Neisser, che nulla ha a che vedere la tabe col mercurio.

Ugualmente Cohn (33) riporta una statistica di 86 casi di tabe con pregressa sifilide nell'anamnesi e in cui il trattamento antiluetico fu fatto in soli 23 di essi; con tutto ciò si ebbe lo sviluppo della malattia anche negli altri 63 casi residuali; nei ventitre casi poi, le quantità di mercurio prescritte furono così piccole, che anche in essi non si può attribuire alcun effetto al medicamento per ciò che riguarda l'insorgenza della tabe.

Come contributo personale posso anche io dire che, su 42 individui (repertorio del prof. Mingazzini) certamente sifilitici, e divenuti tabici, dopo un periodo di 5-20 anni dalla pregressa infezione luetica, 14 non fecero alcuna cura specifica.

Che il mercurio infine, non abbia alcuna influenza tabogena è sostenuto anche da Wernicke (34) e Moebius (35) il quale ultimo così si esprime: « l'ipotesi che il mercurio provochi la tabe è così assurda, che non vale nemmeno la pena di discuterla ».

Astrazione fatta dalla teoria che ritiene che il mercurio sia capace di provocare la tabe, teoria che possiamo ritenere assolutamente esagerata, troviamo nella letteratura parecchi autori, come Friedlaender (36), Eulenburg (37), Pel (38), Benedikt (39), Huchzermeyer (40), Senator (41), De Britto (42), Leyden (43), Guttmann (44) i quali asseriscono che non tutti i casi di tabe si avvantaggiano della cura mercuriale pel fatto che, nell'etiologia della tabe, vicino alla sifilide, bisogna porre gli strapazzi fisici e funzionali, i traumi e il raffreddamento. E invero detti autori riportano casi di tabe, in cui il mercurio non solo rimase inefficace, ma non mancò di recare danni considerevoli aggravando il decorso del morbo col peggioramento di alcuni de' suoi sintomi o facendone insorgere altri nuovi come: deperimento dello stato generale; fino ad una completa cachessia; nevriti mercuriali; affezioni renali (cilindruria e albuminuria); depressione psichica e morale (Leyden) (43).

Qui rientra più particolarmente la quistione, che si riferisce all'azione nociva del mercurio sull'atrofia (tabica) dei nervi ottici. Secondo molti autori infatti il mercurio, nei casi di atrofia dei nervi ottici, di origine tabica, ne affretta rapidamente il decorso. Ed infatti che la cura mercuriale influisca sinistramente su di una complicazione molto comune della tabe, quale è l'atrofia dei nervi ottici, è un fatto accettato da tutti, anche da i sostenitori della cura antisifilitica della malattia di Duchènne. Solamente il Babinski (45) non è d'accordo con la maggioranza. Riporta infatti due osservazioni cliniche che riassumo brevemente. Nella prima si tratta di un infermo, divenuto sifilitico all'età di 28 anni, in cui, oltre ai sintomi classici della tabe, esisteva anche un'atrofia doppia dei nervi ottici, più accentuata a sinistra. Curato con 22 iniezioni di calomelano alla dose di 5 centigm. ognuna, dopo i primi 10 giorni di cura i disturbi oculari si accentuarono, ma in seguito, fino a cura finita, questi non fecero più progressi, come pure si attenuarono i disturbi della deambulazione. L'altra storia clinica del Babinski riguarda un infermo divenuto anch'esso sifilitico a 28 anni in cui, oltre alla tabe, esisteva atrofia bianca del nervo ottico di sinistra, con « visus » a sinistra $= \frac{5}{25}$ e discromatopsia a sinistra per il rosso e per il verde. Si fanno per 5 settimane (una per settimana) iniezioni di calomelano della dose ognuna di gm. 0.05. In seguito si ordinano frizioni mercuriali e K I. Dopo 4 mesi di cura si ebbe: scomparsa quasi totale dei dolori folgoranti e dei disturbi vescicali; nessun peggioramento dei disturbi oculari.

Questi risultati devono però essere ben vagliati. Anzitutto lo stesso autore afferma che i due casi furono forse estremamente favorevoli e che probabilmente l'arresto dell'atrofia dei nervi ottici colla cura mercuriale non fu che una mera coincidenza. « D'altra parte » aggiunge l'A. « non mi saprei « spiegare i rapporti di causa ed effetto che possano esistere fra l'uso del mer- « curio e l'arresto dell'atrofia dei nervi ottici ». Bisogna inoltre rilevare come, dalle storie di Babinski, insorga il sospetto che invece di un'atrofia dei nervi ottici di origine tabetica, si sia avuto a che fare con una genuina nevrite otticai sifilitica in quanto non sono dati ragguagli sul comportamento del restringimento del campo perimetrico e sulle modalità della visione dei colori, fatti tutti, molto caratteristici nell'atrofia dei nervi ottici che accompagna la tabe (confronta Albutt) (46). Comunque sia, non si può non riconoscere l'importanza di queste osservazioni di Babinski che sole, per quanto mi sappia, differiscono da tutte le altre riferentisi a tale argomento. Contrariamente ad esse, credo opportuno riportare tre osservazioni che dimostrano come una cura mercuriale, abbastanza intensa, abbia provocato un rapido e grave peggioramento di un'atrofia dei nervi ottici già preesistente.

Osservazione X (24 aprile 1895, registro del prof. Mingazzini, n. V, pag. 66). — N... N... pittore, di anni 32. La madre ha un temperamento nervoso, l'infermo un carattere nevrastenico. Nell'anamnesi remota si riscontra che il paziente contrasse a 22 anni un'infezione luetica, in cui, come manifestazione secondaria, si ebbe roseola e caduta dei capelli. *Non fece alcuna cura specifica.* Tre anni dopo la lues (25° anno di età) si manifestarono accessi stizzosi di tosse notturna a cui il malato non diede importanza e che, dopo alcuni giorni, si dileguarono spontaneamente. In seguito, quattro anni appresso, apparvero dolori folgoranti in tutto e quattro gli arti; questi non erano però molto intensi e non durarono molto tempo. Appena scomparvero i dolori lancinanti, l'infermo notò: difficoltà nella minzione; accessi ripetuti di crisi gastriche, in una delle quali (stando a quanto egli dice) durò tre giorni a vomitare materie biliariformi; crisi dolorifiche lombari violentissime.

Nel 1894 il malato, dopo un attacco influenzale, accusò disturbi visivi consistenti in una certa confusione degli oggetti nella vista a distanza. Un sanitario prescrisse delle lenti che fecero sparire il difetto; ma, dopo poco tempo, l'infermo ne dismise l'uso, dicendo di veder meglio senza di esse. Un anno dopo, essendosi ripresentato lo stesso disturbo visivo, il paziente consultò il prof. Parisotti il quale diagnosticò paresi del retto esterno di sinistra: campo visivo, normale; esame oftalmoscopico negativo. Fu consigliato l'uso di KI e le applicazioni di correnti faradiche sull'occhio sinistro.

La cura non produsse alcun effetto. Infatti nel diario del 25 giugno 1895 (prof. Parisotti) troviamo: « aumento della paresi del muscolo retto esterno « di S; paresi del muscolo retto esterno di D. Annebbiamento considerevole « della vista in ambo gli occhi, maggiore però a sinistra. L'infermo dice « che insorge come un'iridescenza su tutte le cose che egli guarda. Questa « volta, l'esame oftalmoscopico rivela: *papille pallidissime*, specie la sinistra.

« L'infermo si lagna inoltre di dolori folgoranti agli arti inferiori, dolori « che ritiene come reumatici; si lagna di dolori di stomaco alternan-

« tisi con cefalea. Ha polluzioni notturne e perdita involontaria di urina;
« dice che quando sente il rumore di una fontana, se non è sollecito ad
« urinare, il liquido sfugge senza che possa trattenerlo.

« La deambulazione a occhi chiusi è manifestamente oscillante, senza
« che il paziente se ne accorga; questi, a occhi chiusi, non è capace di
« star ritto su di un piede nemmeno per un istante.

« Immobilità assoluta delle pupille alla luce; reazione perfetta alla con-
« vergenza. Rotulei aboliti; non Romberg; ipoalgesia negli arti inferiori. »

Ammessa con certezza la diagnosi di tabe, *si consiglia* al paziente una *energica cura antisifilitica con frizioni di pomata mercuriale*; cura che il paziente eseguisce.

Un ulteriore esame del malato praticato il 9 settembre 1896 (repertorio del prof. Mingazzini) rileva quanto segue.

Episodiche, ma frequenti crisi laringee; il malato è infatti preso da tosse stizzosa, il suo viso diventa cianotico e le vene del collo gli diventano estremamente turgide. L'infermo crede di soffocare, ma presto i disturbi si dileguano spontaneamente; essi inoltre possono anche abortire con pennellature di cocaina in glicerina. Esistono molteplici disturbi subiettivi della sensibilità; il paziente dice di avere come una corazza al capo e al torace; si lagna di intormentimento della faccia e della fronte, di dolori folgoranti agli arti, di disturbi a carico della vescica (crisi vescicali).

L'esame obiettivo praticato pure il 9 settembre 1896 svela: paralisi completa dei due VI; paresi del VII di sinistra; lievi disturbi disartrici (imperfetta pronuncia di alcune consonanti); voce nasale; lievi tremori nelle mani estese; andatura tabetica (rigida); difficoltà episodiche nell'espulsione dell'urina in quantochè il liquido è emesso a gocce; paresi episodica dello sfintere rettale; debolezza sessuale. Pupille rigide alla luce; rotulei aboliti. Dei riflessi cutanei esiste il solo riflesso epigastrico a destra. Zone ipoestesiche ed ipoalgesiche nell'epigastrio, dorso, naso e zigomi. Anestesia del nervo ulnare sinistro alla compressione.

Nessun'alterazione a carico dell'udito, gusto e olfatto. « Visus » quasi abolito.

Esame oftalmoscopico (prof. Parisotti): Papille bianche: *atrophia simplex nervorum opticorum bilateralis.*

Osservazione XI (Repertorio del prof. Mingazzini, 16 dicembre 1899, registro X, pag. 97). — N. N., di anni 54. Contrasse lues all'età di 27 anni che fu curata regolarmente per 4-5 anni. Dopo circa 25 anni dall'infezione luetica, l'infermo un giorno cadde da cavallo, riportando un trauma nella regione lombare il quale però non dette alcuna manifestazione che potesse attrarre l'attenzione del paziente.

Questi tuttavia, pochi mesi dopo la caduta, cominciò ad accusare un indebolimento di vista nell'occhio destro. L'esame oftalmoscopico rilevò una *incipiente atrofia bianca* del nervo ottico di destra. Si credette una manifestazione tardiva della sifilide e *si prescrisse Hg a dosi generose* sotto forma di unguento mercuriale.

L'esame del paziente, praticato circa un anno dopo fatta la cura, diede il seguente reperto. Dolori a lancetta negli arti inferiori; mite incontinenza di urina. Abolizione dei rotulei; sintoma di Romberg, non però molto accentuato. Iridi uguali, di media grandezza, non reagenti agli stimoli luminosi; reagenti bene e prontamente all'accomodazione. Esame oftalmoscopico: *atrofia bianca completa* del nervo ottico di destra; atrofia incompleta del nervo ottico di sinistra. Visus: D = amaurosi; $S = \frac{1}{5}$.

L'osservazione che segue è ancora più importante in quanto che, essendo stata fatta la cura specifica una volta si ed una no, abbiamo in essa, in modo quasi sperimentale, la conferma del danno che produce il mercurio adoperato nei casi di tabe complicata ad atrofia dei nervi ottici.

OSSERVAZIONE XII (Repertorio del prof. Mingazzini, reg. 19, pag. 83, C. V., 1904). — N. A., di anni 29; maritata a 15 anni. Nulla di interessante nell'anamnesi fino a questa età. Ugualmente negative sono le indagini anamnestiche famigliari. L'inferma, il cui marito pare sia stato contagiato da sifilide, ha avuto parecchi aborti. Essa dice che non è stata più bene da quando ha sposato. Si è lagnata di sentire dolori in forma di stilettate alle gambe, agli alluci e alle articolazioni dei piedi: detti dolori aumentavano nei cambiamenti atmosferici. Talvolta ha anche accusato dolori nelle regioni lombari e all'addome. Mai ha avuto disturbi a carico della vescica. Mai crisi gastriche; però spesso le si riempie la bocca di saliva di sapore amarognolo. Mai ha accusato diplopia.

La paziente accusa da tre anni diminuzione del visus; l'amblopia, cominciata nell'occhio destro, pure progressivamente aumentando, rimase sempre limitata a questo. Nell'estate del 1903 si manifestò amblopia anche nell'occhio sinistro. L'inferma narra che quando cominciò a vedere di meno con l'occhio destro, le furono praticate 50 iniezioni di olio iodato e che alcuni mesi prima, vale a dire quando cominciò a diminuire la vista nell'occhio sinistro, le furono praticate circa 30 iniezioni di mercurio in forma di sublimato: contemporaneamente prese sciroppo di Gibert. Essa afferma che, *facendo le iniezioni di sublimato, avvertiva che di giorno in giorno vedeva di meno con l'occhio sinistro.* Con la diminuzione del visus, scomparvero i dolori.

Esame obbiettivo. — Oculo-mozione normale, salvo la tendenza che ha l'occhio destro a deviare all'esterno; integri i faciali di ambo i lati. Normali i movimenti attivi e passivi degli arti superiori ed inferiori. Riflessi rotulei aboliti; pupille disuguali (D > S); sintoma di Romberg presente, ma non accentuato.

Visus { O D = O.
O S: l'inferma distingue con difficoltà la luce dalle tenebre.

Esame oftalmoscopico: atrofia bianca completa della papilla destra; atrofia bianca molto avanzata, quasi completa, della papilla sinistra.

Abbiamo dunque tre casi di tabe con atrofia dei nervi ottici rapidamente risolti in amaurosi e questo fatto coincide con l'uso di una cura mercuriale. Si potrebbe osservare che l'atrofia tabetica degli ottici è di per sè stessa progressiva, e che quindi, come tale, non è detto che il suo peggioramento sia dovuto al mercurio: ma questa obiezione ha poco valore, se si riflette che l'atrofia tabetica è in genere molto lenta ed occorrono parecchi anni prima che essa porti all'amaurosi (47).

Ancora ignota rimane poi la causa per la quale l'atrofia dei nervi ottici è, almeno assai spesso, sinistramente influenzata dal mercurio; e lo Schmidt-Rimpler nel suo classico lavoro sulle « Affezioni oculari in rapporto colle malattie del sistema nervoso » (48) non si esprime in proposito.

Io mi permetto di spiegare il fatto nella maniera seguente. Anzitutto,

com'è che nella tabe, malattia che colpisce specialmente i cordoni posteriori, si può avere contemporaneamente una lesione del nervo ottico? Solo ammettendo come vera la dottrina di Strümpell e di Fournier i quali ritengono che, nella maggior parte dei casi la tabe sia dovuta alle tossine segregate dal virus sifilitico, possiamo renderci conto di tal fatto; come pure ammettendo l'esistenza di una tossina prodotta dal virus sifilitico circolante nel sangue possiamo spiegarci tutte le varie e strane forme di combinazioni con cui si manifesta la malattia, combinazioni che, secondo la felice espressione di Charcot, possono paragonarsi a quelle che si hanno gettando, a più riprese, due dadi su di un tavolo. A volte le tossine parasilifitiche attaccano le radici motorie e si svolge la tabe con fenomeni motorî, a volte, invece, attaccano vari punti dell'encefalo ed ecco le alterazioni a carico del II, III, IV, V, VI paio di nervi cranici con la corrispondente sintomatologia (tabes superior). Quando dunque vediamo che alla tabe si complica atrofia del nervo ottico, bisogna ritenere che le tossine parasifilitiche abbiano colpito i neuroni di detto nervo. Le alterazioni anatomiche consistono, secondo alcuni, in un processo di atrofia primitiva a carico della guaina midollare che viene a poco a poco perdendo la mielina, riducendosi in fibrilla esilissima; tale processo non si compie uniformemente in tutta la periferia del nervo ottico, bensì in maniera bizzarra, vale a dire invade alcuni punti, alcuni settori, lasciandone intatti altri che attaccherà in seguito; è in tal modo che si spiega il restringimento a settori del campo visivo caratteristico della tabe. Altri ritengono che l'atrofia del nervo ottico dipenda da una compressione che i setti piali del nervo infiammato esercitano sulla guaina midollare, compressione che anch'essa produce ugualmente la demielinizzazione di questa (49). Comunque sia, sta il fatto che, alterata la struttura anatomica del nervo ottico, questi viene ad esser leso nella sua funzione. Ora, se si considera che il mercurio, al pari dell'alcool e del piombo, è capace di produrre delle flogosi acute e croniche a carico dei nervi (tanto che Letulle (50) parla di una vera e propria nevrite mercuriale da lui prodotta perfino sperimentalmente), non è improbabile che tale sostanza, introdotta nell'organismo e trovando un *locus minoris resistentiae* nei nervi ottici, perchè già alterati dalle tossine parasifilitiche, e quindi soggetti con facilità a risentire gli effetti dannosi degli agenti tossici, fisici e chimici, esplichi la sua azione nociva prevalentemente su essi nervi, affrettando così lo svolgimento di una lesione che, in condizioni ordinarie e senza stimoli provenienti dall'esterno, avrebbe impiegato un tempo più lungo per raggiungere il suo estremo limite, rappresentato dall'amaurosi.

* * *

Nello studio che abbiamo finora fatto, si vede come vi siano tre correnti di opinioni che prevalgono, circa l'applicazione della cura mercuriale nella

tabe: l'una, che ritiene che questa sia capace di arrestarne il decorso; l'altra all'opposto, che vuole che il mercurio non eserciti su di esso alcuna efficacia; la terza infine, secondo la quale, si crede che il mercurio aggravi l'andamento della tabe, o per lo meno acceleri l'atrofia dei nervi ottici, allorchè questa sia appena iniziata. Noi però abbiamo veduto come tali contradizioni non sieno che apparenti. Infatti, gli autori i quali sostengono che il mercurio nella tabe fa male, riconoscono che ciò avviene allora quando, servendosi di esso, non si è ottemperato alle norme date per la prima volta da Erb (1) e che noi abbiamo sopra riportato (v. pag. 8). Se ne può dunque concludere che, in fondo, tutti son concordi nel ritenere che, date certe circostanze, il mercurio è capace di produrre nella tabe qualche beneficio.

Per altro, due altre questioni vi sono che è difficile risolvere, vale a dire: come, e fino a qual punto il mercurio può benignamente influenzare il decorso della tabe? Infatti, da coloro, che col mercurio, avrebbero ottenuto il miglioramento di uno o più sintomi tabetici (Dinkler, Bockardt, Rumpf, Leduc, Lemoine, Aubrée, Vaudey, Erb, già citati a pag. 7 e 8), si arriva fino a coloro (Leredde, Leyeune, citati a pag. 5 e 6), che sostengono, che col mercurio, si può guarire la tabe. Tali differenti risultati si spiegano colla diversa maniera con cui, sì gli uni che gli altri osservatori, considerano la tabe dal punto di vista patogenico. Alcuni, i primi, ritengono la tabe di origine, non di natura sifilitica, vale a dire accettano la teoria di Fournier (51) e di Strümpell (53), i quali ammettono, che le lesioni midollari della tabe siano dovute non alla sifilide, bensì alle tossine da questa segregate; la tabe dunque sarebbe una malattia « parasifilitica ». Gli altri, al contrario, ammettono esser la tabe una manifestazione veramente sifilitica. Abbiamo già a questo proposito riportato (pag. 4) le idee di Lesser e di Leredde. Tale maniera di considerare la tabe nei suoi rapporti con la sifilide, si ripercuote poi anche sul sistema di cura. Infatti, mentre Erb (col citato), si limita a un trattamento mercuriale sotto forma di frizioni con unguento cinereo, Leredde scrive: « une lésion de « nature sûrement syphilitique, qui n'est pas modifié par une quantité A de « mercure, l'est par une quantité A+a. En d'autres termes, quand une « affection dite parasyphilitique, telle que le tabes, n'est pas influencée en « bien par le traitement mercuriel, c'est que ce dernier est insuffisant « comme quantité. » Ed è così che, applicando in pratica la formula A+a, egli sottopone i suoi infermi di tabe a una vera e propria saturazione idrargirica, facendo loro, per degli anni, delle iniezioni giornaliere di gm. 0. 08 di benzoato di mercurio (dose effettiva di Hg: gm. 0. 036) o di bioduro di mercurio (dose effettiva di Hg: gm. 0. 035) o facendo bisettimanalmente delle iniezioni di gm. 0. 10 di calomelano ognuna.

A me sembra impossibile risolvere la controversia, dato lo stato attuale delle cose, vale a dire finchè non sia del tutto chiarito il nesso

che esiste fra tabe e sifilide. Certo il sistema di cura adoperato da Leredde è eroico; ma solo la sua vasta applicazione potrà dire se esso è fondato su ipotesi giuste. Per il momento, attenendoci solo ai risultati della casuistica pubblicata si può concludere, che tutte le opinioni son vere, vale a dire, che è vero che nella tabe il mercurio ora giova, ora è indifferente, ora fa male. Fa bene, quando con la tabe si accompagna un processo sifilitico florido; quando il paziente non ha fatto cure mercuriali o le ha fatte incomplete; quando, in casi di tabe iniziale, si ha il sospetto di una infezione luetica pregressa. È indifferente il mercurio adoperato nei casi di tabe avanzata o in quelli in cui la primitiva manifestazione luetica è da gran tempo scomparsa. Il mercurio nuoce quando, siasi iniziata una atrofia dei nervi ottici; quando, già adoperato altre volte energicamente, non ha prodotto alcun effetto; quando non è ben tollerato dall'infermo sia perchè provoca un imponente diminuzione di peso del corpo o perchè dà luogo a facili manifestazioni di intossicamento idrargirico.

In questa sintesi, che concilia tutte e tre le dottrine, crediamo possano essere riassunti i criteri che devono guidare il pratico nella cura dei vari periodi e modalità della tabe e additargliene le ragioni.

***

Adempio al gradito dovere di porgere i miei vivi e ossequiosi ringraziamenti ai professori Mingazzini e Parisotti per la cortesia usatami nel poter disporre delle loro storie cliniche, a me necessarie per la compilazione del presente lavoro.

Roma, luglio 1904.

BIBLIOGRAFIA.

1. Erb. — *Die Therapie des Tabes*. Volkmann's Sammtl. Klin. Vortr. n. 150. 1896,
2. Lesser. — Berliner Medic. Gesellschaft, n. 13. Gennaio 1904.
3. Leredde. — *Pathogénie des affections dites parasyphilitiques*. Semaine médicale, n. 7. 1902, pag. 53.
4. Idem. — Revue neurologique. 1902. Congrès de Toulouse.
5. Idem. — *La nature syphilitique et la curabilité du Tabes*, etc... 1903, Paris, Naud, éditeur.
6. Faure. — Gazette des hôpitaux, n. 119. Octobre 1897.
7. Widal, Sicard et Ravaut. — *A propos du citodiagnostic du Tabes*. Revue neurologique, n. 6. 1903.
8. Leredde. — Presse médicale, n. 20. 1902, pag. 235.
9. Lejeune. — *Du traitement du tabes par les injections de benzoate de mercure*. Thèse de Lille, 1902.
10. Oppenheim. — *Trattato delle malattie nervose*. Trad. ital.. vol. I, pag. 199. 1903, Società editr. libraria.
11. Mingazzini. — *Lezioni di neuropatologia*. Anni accademici 1900-901, 1901-902.
12. Dinkler. — Berliner klin. Wochen., n. 15-20, 1893.
13. Bockardt. — Monatsh. für prakt. Dermatologie. Vol. XXXIV, n. 1.
14. Rumpf. Therapeut. Monatsh. Aprile 1897, pag. 219.

15. LEDUC. — Gazette médicale de Nantes, 1900. *De l'utilité du traitement spécifique dans le tabes.*
16. LEMOINE. — Revue néurologique, n. 14, 1902, pag. 657.
17. AUBRÉE. — *Le traitement mercuriel du tabes.* Thèse de Paris, 1903.
18. VAUDEY. — Marseille médicale, n. 7. 1904.
19. RAICHLIN. — Original Bericht des Congresses in Moskau. Therapeutische Wochenschrift, n. 41. 1897, pag. 1060.
20. VOSS. — St. Petersburger Med. Woche, n. 3. 1900.
21. ANDRY. — Semaine médicale, n. 16. 1903, pag. 128.
22. MOEBIUS. — *Ueber die Tabes.* Berlin, 1897.
23. ERB. — Vedi n. 1.
24. HIRSCHKRON. — Centralblatt f. die gesam. Therap. 1899, pag. 641.
25. GRASSET. — XII internationaler medicinischer Congress in Moskau. Original Bericht der Therapeutische Wochenschrift, n. 41. 1897, pag. 1060.
26. SARBÒ. — *A Thabes therapiaja aetiologiai nempontböl.* Orvosi hetilap. 1890, pag. 395.
27. VOSS. — Vedi n. 20.
28. DARKSCHEWITZ. Allgem. Wiener Medic. Zeitung, n. 43. 1902.
29. BELOUGOU et FAURE. — Revue de Médecine, n. 8. 1903.
30. RUMPF. — Vedi n. 14.
31. MINGAZZINI. — *Intorno a un raro modo d'insorgere del periodo atassico nella Tabe.* Policlinico, 1903 (Sez. pratica).
32. NEISSER. — Vereins-Beilage der Deutsche Medic. Woche. 1902, pag. 24.
33. COHN. — Berliner klinische Wochenschrift, n. 10. 1903.
34. WERNICKE. — Vereins-Beilage der Deuts. Medic. Woche. 1902, pag. 24.
35. MOEBIUS. — Vedi n. 22.
36. FRIEDLAENDER. — Therap. Monatsh., n. 4. 1903.
37. EULENBURG — Deut. Med. Woche., n. 44. 1897.
38. PEL. — Berl. klin. Woche., n. 29-30. 1900.
39. BENEDIKT. — Wiener Med. Woche., n. 21. 1900.
40. HUCHZERMEYER. — *Die Therapie der Gegenwart.* 1902, pag. 254.
41. SENATOR. — Zeitschrift. f. pract. Aerzte, n. 8. 1898.
42. DE BRITTO. — Brazil medico. Febbraio-marzo, 1902.
43. LEYDEN. — *Die Tabes dorsualis.* Wien, 1901 (contiene la completa bibliografia sull'argomento fino al 1901).
44. GUTTMANN. — Zeitschrift f. klin. Medic., vol. 35, n. 3-4. 1899.
45. BABINSKI. — Revue neurologique, n. 13. 1900, pag. 626.
46. CLIFFORD ALBUTT. *Trattato delle malattie del sistema nervoso.* Trad. ital. di Ferrio. 1903, pag. 536 e 980. Unione tipogr. torinese.
47. FUCHS. — *Trattato di oftalmoiatra*, traduz. ital., pag. 512.
48. SCHMIDT-RIMPLER. — Nothnagel's specielle Pathologie und Therapie, vol. XXI.
49. Cfr. MINGAZZINI. — *Lezioni di Neuropatologia raccolte da Caturi.* Anno accademico 1901-1902, pag. 344.
50. Trattato di Medicina di Charcot, Bouchard e Brissaut. Trad. ital., vol. VI, parte 2ª, pag. 153.
51. FOURNIER. — *Les affections parasyphilitiques.* Paris, 1904.
52. STRÜMPELL. — *Patologia medica.* Trad. ital., 6ª ediz., vol. II, parte 2ª, pag. 218.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*
(48)

Anno XII. Roma, febbraio 1905 Vol. XII-M. (fasc. 2).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica medica di Roma

diretto dal prof. Guido Baccelli

Successioni morbose della malaria

a carico del sistema nervoso.

Studio del prof. dott. VITTORIO ASCOLI.

La malaria già nelle manifestazioni ordinarie dell'accesso febbrile mostra azione elettiva sul sistema nervoso. Nelle infezioni più severe, i fenomeni a carico del sistema nervoso culminano su quelli a carico di qualsiasi altro organo: si nota comunemente eccitazione generale, ambascia, vaniloquio, tremori spasmodici, immobilità delle pupille e, sul declinare dell'accesso, profonda depressione delle forze e ottundimento psichico.

Se a tali sintomi abituali, variamente intrecciati, se ne aggiungono altri (ad esempio, disturbi dell'equilibrio, disartrie, paresi e paralisi più o meno estese, convulsioni, delirio), e specie se persistono del tempo dopo l'accesso, originano quei multiformi complessi morbosi, che dobbiamo studiare come *successioni* della malaria.

L'infezione malarica, nel cui decorso ordinariamente si incontrano spiccati disturbi nervosi consecutivi alla febbre, appartiene alla varietà della terzana subentrante. Essi non sogliono sopravvenire ai gravi accessi, spesso con febbre sub-continua, che caratterizzano l'infezione iniziale; per lo più intervengono quando l'infezione ha già assunto decorso intermittente, e allora singolarmente quando ha già alterato l'organismo e lesa la funzionalità nervosa con ripetuti attacchi.

L'accesso febbrile, in genere, è intenso. Ora i disturbi nervosi erano già manifesti lungo l'accesso, senza renderlo molto grave, ora erano talmente pronunziati da costituire una perniciosa, cui soltanto le cure precoci e ben dirette hanno deviato dal fatale andare: mentre la temperatura torna al normale i fenomeni nervosi persistono, spesso attenuandosi, talora accentuandosi.

Non è raro che molti elementi del complesso nervoso si rendano palesi dopo che l'accesso è finito: nella tempesta sollevata dall'infezione residuano aggruppamenti nervosi più o meno circoscritti, che nel disordine generale delle funzioni decorrevano inosservati.

Infine, le manifestazioni nervose, talvolta, insorgono rapide, inopinate, accompagnandosi con grave malessere, mentre la temperatura è rimasta normale: l'esame del sangue ha rilevato in alcuni casi (Angelini e Torti), in corrispondenza di esse, la maturazione di un ciclo asessuale del parassita.

In quest'ultimo caso, considerando l'aumento della temperatura come un fenomeno non essenziale dell'accesso febbrile ma contingente, si può dire che i fenomeni nervosi lo rappresentano in totalità.

Così si deve concludere che le multiformi sindromi nervose insorgono nella malaria per lo più in modo acuto, in corrispondenza, talvolta quasi in sostituzione, d'un accesso febbrile.

È d'altronde ovvio, quantunque non frequente, che, nei profondi perturbamenti quali ripetuti attacchi malarici sogliono indurre nell'organismo, fenomeni nervosi vengano a stabilirsi anche nella apiressia e fuori del ciclico sviluppo dei parassiti. Questa specie di manifestazioni evolve per lo più in modo lento e in rapporto con lo stato discrasico del soggetto.

Adunque, quanto all'inizio, le manifestazioni nervose da malaria si stabiliscono per lo più in modo accessionale e in rapporto con l'evoluzione dei parassiti: di rado si insediano lentamente e progressivamente nello stato di cachessia più o meno pronunciata.

Le successioni morbose della malaria possono comprendere tutti quanti i disturbi del sistema nervoso, sia della sfera organica, sia della sfera psichica. Le analizzeremo a parte, in seguito. Ma è opportuno cercare d'intenderne nell'insieme il carattere e il meccanismo genetico.

I fenomeni di motilità predominano fra i sintomi organici e si distinguono non tanto per il modo d'iniziarsi e decorrere, quanto per il modo svariato, arbitrario, quasi capriccioso e peculiare alla malaria, con cui si associano.

I disturbi di deficienza d'innervazione sono più comuni che non quelli per eccesso di stimolo.

Manifestazioni psichiche attenuate coronano quasi sempre le manifestazioni organiche, specie nel loro inizio: si tratta di uno stato stuporoso con obnubilazione della coscienza. Esse sono quindi sintoma quasi costante, ma più o meno transitorio, delle sindromi nervose che seguono alla malaria. Talvolta, fortunatamente di raro, esse raggiungono caratteri spiccati e fisonomia propria.

Per intendere nel loro insieme le proteiformi sindromi che alla malaria conseguono è opportuno ricordare come esse sieno comparabili a quelle, oggigiorno abbastanza bene definite, che si devono alla più parte delle infezioni e a talune intossicazioni.

Certe sindromi post-infettive della tifoide e della difterite, eresipela, polmonite, vaiuolo, scarlattina, per non pochi caratteri somigliano ad alcune fenomenologie che dovremo descrivere tra le successioni della malaria.

Ma, considerando queste in blocco, trovano un miglior termine di confronto nell'intossicazione da alcool etilico, in quanto specialmente essa è di natura ben determinata.

Nell'alcoolismo acuto si riscontra la cefalea accompagnata da concitazione delle funzioni e da uno stato vertiginoso più o meno spiccato con disturbi della statica e andatura incerta; nei gravi accessi da malaria questi fenomeni s'incontrano tutti e molto manifesti. Il gruppo di fenomeni vertiginosi con debolezza motoria e atassia cerebellare residua, in molti casi, ad accessi forti di febbre malarica, accompagnandosi con fenomeni disartrici. Negli accessi gravissimi si arriva al delirio allucinatorio, spessissimo allo stato comatoso e talvolta persino agli spasmi e alle convulsioni.

Le perniciose soporose e comatose sono le più frequenti, di raro si presentano le perniciose deliranti e convulsive.

Questa gradazione dai fenomeni cerebellari ai cerebrali si riscontra perfettamente, come ognun sa, nell'alcoolismo acuto.

Un'altra fonte di rassomiglianze deriva da che gli accessi febbrili tendono a ripetersi

e le intossicazioni alcooliche pure finiscono per succedere l'una all'altra con vece più o meno assidua.

Con il rinnovarsi delle intossicazioni alcooliche, come col succedersi degli accessi febbrili, le manifestazioni nervose divengono più frequenti, e non di rado durano del tempo allora, oltre l'azione della causa determinante.

L'abitudine inveterata dell'alcool lede alla perfine il sistema nervoso, e dà luogo a gravi disturbi organici e psichici. L'ottusità dei sensi, la labilità della memoria, lo stato stuporoso ed inerte dei malarici cronici, la stessa parola lenta ed incerta consentono di porre ancora a riscontro il malarico in cachessia con l'alcoolista cronico.

Come nell'alcoolismo, dopo che il soggetto è più o meno profondamente guasto, sviluppano facilmente le nevriti, così nella malaria, quando un certo numero di attacchi si è verificato o l'infezione è forte, originano, più o meno acutamente, nevriti multiple, di raro come manifestazione isolata, più spesso in corteggio di sintomi a carico del sistema nervoso centrale.

Comparare, porre a riscontro, non significa identificare. La malaria che induce elevazioni di temperatura, disturbi locali nel circolo cerebrale, lesioni profonde della milza e del midollo osseo, non può considerarsi per i suoi effetti eguale all'alcool. Quelle qualsivogliano sostanze che originano nella schizogenesi non possono essere identiche all'alcool etilico.

La malaria è una condizione ben più complessa che l'alcoolismo. Le psicosi, pur conservando sempre qualcosa dell'atteggiamento anzidescritto, non hanno fisonomia propria, ma possono decorrere con i sintomi di tutte le sindromi mentali: i fenomeni organici possono essere così svariati (centrali e periferici, motorii e sensitivi) che l'impronta cerebellare sia difficile a riconoscervisi: talvolta manca adirittura.

Il parallelo da noi fatto comprova che (Baccelli) nella genesi dei fenomeni da malaria entra, per gran parte, una causa tossica, ma specialmente giova per esplicare la tendenza della malaria a determinare disturbi a carico del sistema nervoso, e vale ancora più per intendere i caratteri e le note fondamentali di questi disturbi.

L'intossicazione infatti governa gli aggruppamenti sintomatici che abbiamo ricordato or ora essere peculiari alla malaria.

Riepilogando, i malarici hanno spesso l'aspetto di sognatori. Le manifestazioni psichiche in essi si contraddistinguono per lo stato confusionale e per la facilità delle allucinazioni. Un tale stato psichico lo presentano, più o meno adombrato, tutti i malarici con disturbi organici a carico del sistema nervoso.

Come le manifestazioni psichiche hanno un carattere proprio, così i disturbi organici residuali agli accessi gravi distinguonsi per un complesso di fenomeni riportabile ad una *sindrome cerebellare*.

È merito di Pansini di averne sceverato i fenomeni elementari, e di averli rapportati ad un complesso sintomatico noto e abbastanza determinato. Questa sindrome si rinviene, completa od incompleta, pura e più spesso associata ad altre manifestazioni nervose, in quasi tutte le successioni morbose della malaria.

Dovremo studiare, più minutamente, questi fenomeni psichici e organici propri dei malarici.

Nei malarici, sì gli uni che gli altri, non si trovano nella purezza e nella relativa semplicità con cui si presentano negli alcoolisti.

Ed oltre che la malaria devono entrare in linea di conto le condizioni del soggetto. Oltre le sue speciali *disposizioni morbose* vanno messe in conto gli effetti di lesioni di singoli organi, (vedi appresso)

Per intendere l'entità delle manifestazioni organiche gioverebbero assai i reperti anatomici. Ma l'anatomia patologica è deficiente, perchè i casi di malaria con lesioni nervose relativamente di rado riescono letali.

Nei casi sezionati, poi, quasi mai da una parte è studiato macro- e micro-scopicamente tutto il sistema nervoso e vien tenuto conto delle lesioni dei visceri principali; e dall'altra

le alterazioni trovate non sono messe a confronto di una storia clinica particolareggiata. All'incontro i reperti sono frammentari. Essi dimostrano che per lo più le lesioni sono molteplici.

Per avere dei punti anatomopatologici di orientamento è necessario rivolgersi ai reperti delle *perniciose*.

Dalle nozioni da essi fornite dobbiamo trarre le norme per intendere la patogenesi e il corso delle successioni morbose che la clinica ci presenta in quadri assai variabili e sempre complessi.

I disturbi che l'organismo presenta nelle perniciose risultano sia dai danni subìti dai centri nervosi, sia dallo stato generale di intossicazione.

Alcune alterazioni dei centri nervosi (stasi globulare, stasi parassitaria, alterazioni endoteliari) sono per lo più diffuse a tutto l'encefalo, e, come ognun vede, possono essere *transitorie*: fino a che avviene la sporulazione e sono distrutte le emazie parassitifere dura l'intossicazione locale e il disturbo di circolo. Quindi il circolo può ristabilirsi. In tempo più o meno breve si ripristinano pure gli endoteli.

Più stabili devono essere le lesioni delle cellule nervose. Sono state trovate ora abbastanza intense (Marchiafava, Bignami, Monti, Benvenuti), ora assai scarse o deficienti addirittura (Bianchi-Mariotti). Esse dipendono dalle condizioni locali sia di circolo, sia d'intossicazione, e sono influenzate dallo stato degli altri organi.

Più caratteristiche sono le piccole emorragie, che talvolta si trovano sparse nei centri nervosi o li gremiscono addirittura, che spesso sono minime, capillari, ma non di rado raggiungono estensione alquanto maggiore per la loro confluenza.

Il decorso delle sindromi nervose dipende dall'evoluzione di ognuna di queste lesioni; ma dipende specialmente dal modo come i delicati e complicati meccanismi regolatori delle funzioni nervose, possono, a seconda dei centri lesi e delle alterate vie di connessione, riprendere i loro rapporti.

Tutte le alterazioni sono in genere diffuse, ma l'esperienza mostra che hanno delle sedi di predilezione. Risalendo dai sintomi alle probabili lesioni corrispondenti si deve dedurre, che esse sono, se non circoscritte, almeno più intense in determinate zone. In parecchi casi l'anatomia patologica ha confermato le deduzioni cliniche. Se non che le nozioni tuttavia poco complete sulle localizzazioni cerebrali, ma specialmente la varietà dei fenomeni morbosi, non permettono di stabilire neppure clinicamente con precisione in ogni caso la zona lesa.

L'esperienza clinica insegna che la malaria non lascia dietro sè disturbi nervosi rilevanti ai primi colpi dell'infezione, ma almeno dopo parecchi attacchi. Le varie lesioni nervose dell'accesso, ripetendosi, sembra abbiano bisogno di essere più profondamente penetrate e quasi consolidate. È difficile dire quanto vi contribuiscono le alterazioni di altri organi: oggi intravediamo appena l'importanza delle degenerazioni e necrosi dei singoli gruppi cellulari.

Certo alterando gli organi fondamentali, la malaria genera quella discrasia (anemia disturbi del fegato, del rene, ecc.) speciale, che danneggia la nutrizione di ogni tessuto. Questo speciale stato tosso-infettivo deve influire sui disturbi nervosi che insorgono acutamente. Costituisce poi il fondamento essenziale di quelle sindromi nervose che si stabiliscono negli stati di cachessia più o meno progredita (psicosi, nevralgie, nevriti, ecc.). Per provare l'importanza della discrasia è appena necessario accennare alla frequenza di molteplici e permanenti disordini nervosi nelle anemie gravi. Meritano menzione a parte le capsule surrenali: come alla loro alterazione acuta potrebbero in parte devolversi i fenomeni di collasso in talune perniciose, così alla alterazione residua può attribuirsi la *ipercromia* e la *fiacchezza* proprie dei vecchi malarici. L'anatomia patologica delle capsule surrenali è tutta da fare.

Singole sezioni del sistema nervoso, risentono, a preferenza e squisitamente, i danni della turbata nutrizione. Le manifestazioni nervose sorgono spesso dietro un accesso malarico; talvolta per cause comuni o del tutto insignificanti. Nel loro decorso non sono legati alla evoluzione dei parassiti: sono piuttosto dipendenti dalle modificazioni che la discrasia subisce e dalle condizioni di funzionalità, in cui può mettersi la parte colpita del sistema nervoso.

Nelle forme nervose, siano in rapporto con i parassiti siano discrasiche, si può con sicurezza notare il fatto che la frequenza e l'intensità dei fenomeni nervosi è maggiore là dove domina la malaria più grave. Ciò deve imputarsi tanto alla specie dell'infezione quanto alle condizioni estrinseche (del clima, abitudine, ecc.). È infatti indiscutibile che alcune concause (come vita disagiata, strapazzi, disturbi intestinali, ecc.) contribuiscono alla genesi delle affezioni nervose consecutive alla malaria: questi coefficienti hanno molto peso nel facilitare, ma specialmente nel peggiorare, il decorso dei disturbi nervosi.

Prima di terminare lo studio dell'influenza della malaria deve ancora discutersi se una parte nella genesi dei disturbi nervosi, siano acuti siano cronici, abbia la chinina. Essa agisce sulla cellula nervosa, ma si concentra prevalentemente sul bulbo quando le dosi sono un po' forti (Pouchet). Genera nell'uomo sussurro e tintinnìo agli orecchi, ottundimento cerebrale, indebolimento della vista, amaurosi; difficoltà della parola; disturbi d'equilibrio. Produce sperimentalmente anestesie, accessi epilettiformi. Agisce attivamente sui fenomeni vasomotori (e per l'intermezzo dei centri nervosi e per azione sulle fibre muscolari dei vasi).

Gli effetti della chinina possono mettersi sulla bilancia, quando i sintomi nervosi compaiono bensì dopo gravi accessi, ma anche dopo forti e ripetute dosi di chinina. Gli effetti dannosi di altre somministrazioni di chinino, i benefici della sospensione serviranno di norma nel valutare l'importanza d'un tal coefficente.

L'importanza che in ogni successione morbosa torna alle condizioni individuali, risulta accresciuta nel vasto campo delle manifestazioni nervose, perchè qui più svariate e spiccate sono le differenze fra soggetto e soggetto, e perchè nella loro parte più grossolana possono essere dimostrate direttamente da una pesante tara neuropatica negli ascendenti e collaterali da stigmate degenerative ecc. L'alcoolismo e la sifilide aumentano, e talvolta creano, nel sistema nervoso il luogo della minorata resistenza.

Per le condizioni patogeniche annoverate, risulta evidente che i quadri morbosi, inclusi tra le successioni morbose vere e proprie della malaria, devono essere molteplici e complessi ed avere decorso assai variabile. Ora, ricorrenendo con l'evoluzione dei parassiti, si ripetono ritmicamente con essa, ora invece si protraggono per tempo più o meno lungo. Spesso si arricchiscono di nuovi sintomi e s'aggravano nei primi giorni dopo cessata l'infezione attiva. Ciò avviene specialmente per le lesioni centrali, ed è con probabilità dovuto ai danni progressivi dei disturbi di circolo e sopratutto delle emorragie.

Talora per parecchio tempo continua il peggioramento. Si comportano così i disturbi più strettamente di origine tossica e discrasica (neuriti, psicosi, ecc.).

Prima di passare allo studio determinato dei complessi morbosi malarici è opportuno ribadire qualche criterio fondamentale per individualizzarli e classificarli. Fenomeni nervosi abbastanza salienti si manifestano comunemente, nei soggetti ch'hanno già subìto i danni dell'infezione, ad ogni accesso un po' grave di malaria. Gli individui, più o meno anemici, presentano spesso uno stato melanconico, con inerzia e stupore, a cui si associa uno o più dei seguenti sintomi: disartria, torpore pupillare, paresi del facciale inferiore, dolori lungo i tronchi nervosi. Questo stato in genere non dura molto, ma dilegua quando gli accessi febbrili scompaiono o si attenuano e diradano, e le condizioni generali di nutrizione del soggetto migliorano. Rappresenta i limiti tra *postumi* e *successione morbosa*.

Di questa si può parlare allorquando si manifestano aggruppamenti più ricchi di sintomi molto più gravi e permanenti.

Precipua importanza dà Mannaberg, nel capitolo delle successioni morbose, a quei complessi di sintomi che originano da alterazioni che la malaria ha indotto occasionalmente solo in grazia di peculiari stati individuali: emorragie più o meno rilevanti o rammollimenti multipli, insorti, a causa di lesioni arteriali preesistenti, sotto l'influenza dell'accesso febbrile. Evidentemente la malaria rappresenta appena un momento accidentale. Le lesioni antecedenti hanno costituito il fondamento della lesione e dei sintomi relativi. Si tratta quindi di complicazioni anzichè di successioni della malaria. Sorvoleremo su queste sindromi, per fermarci invece su quei quadri morbosi che sono legati alla malaria in quanto infezione attuale o in quanto sorgente di discrasia.

Per includere una forma clinica tra le successioni morbose occorre adunque che essa non sia fenomeno abituale della malaria, ma si presenti, con frequenza maggiore o minore, in un certo numero di individui, non solo sotto l'influenza della malaria, ma in causa dell'infezione malarica.

La difficoltà consiste appunto nello stabilire il legame tra i fenomeni morbosi e l'infezione malarica, anzi la dipendenza di quelli da questa. Se il reperto parassitario del sangue e la frequente modificazione dei fenomeni nervosi in rapporto con l'accesso febbrile o almeno l'origine brusca, improvvisa, dopo l'accesso, rendono relativamente facile risolvere il problema per la malaria attuale; resta pur sempre difficilissimo per la così detta malaria cronica. Qui l'anamnesi precisa circa i precedenti dell'infermo, e circa l'evoluzione dell'infezione pregressa, i segni certi e sicuri di questa, il decorso e la natura dei sintomi varranno come norme generiche da valutarsi con severa critica caso per caso.

Una descrizione che s'attagli alla multiforme casuistica, non che difficile, parmi impossibile. Se si paragonano le relazioni cliniche date anche soltanto qualche anno fa dai migliori osservatori con le più recenti, si è colpiti subito dal poco rigore con cui si è riconosciuto il nesso con la malaria, e si è impressionati dalla descrizione clinica sommaria e grossolana. Voler sindacare l'opera altrui, su elementi di fatto del tutto manchevoli è opera pericolosa. Sicchè dobbiamo riconoscere che occorre una casuistica clinica più ricca, ma specialmente bisognano storie complete ed esatte per costruire un tal capitolo di patologia.

Siccome abbiamo visto, nei malarici i sintomi più salienti si aggruppano abitualmente in un certo ordine, venendo così a formare delle vere sindromi: oggi può già cominciare uno studio clinico delle sindromi più comuni.

Pertanto, eliminando dal nostro studio tutta quella casuistica, in cui il rapporto di dipendenza dalla malaria ci è parso assai lento o incerto o del tutto arbitrario, ci limiteremo a dare la descrizione clinica delle più note *sindromi nervose.*

Definiremo ogni sindrome per l'aggruppamento dei sintomi più culminanti, perchè, con un minutissimo esame, non si rinverebbero due casi analoghi. Così tra sindrome e sindrome esistono casi misti che rappresentano come anelli di passaggio. È quindi assolutamente necessario limitarsi a' casi più tipici.

In conformità della distinzione da noi fatta, nello studio analitico disporremo le successioni in tre gruppi, secondo che, a causa dei caratteri *predominanti,* si possono riportare:

I. A lesioni dell'asse cerebro-spinale.

II. Ad alterazioni dei nervi periferici.

III. Alle neuro-psicosi.

1. — *Sindromi a carico dell'asse cerebro-spinale.*

Per riuscire più utile, prima di descrivere gli aggruppamenti ordinari dei sintomi è opportuno analizzare il contegno che assumono singoli sintomi. Cominciamo dai fenomeni della sfera motrice.

Caratteristica è anzitutto la deambulazione. L'infermo cammina barcollando quasi come un ubbriaco, a gambe aperte, con passi piccoli e incerti, con oscillazioni notevoli del tronco. Quando si mette a sedere, il tronco oscilla. Il fenomeno di Romberg si presenta talora a occhi aperti: non suole aumentare ad occhi chiusi. Quando l'infermo deve rapidamente rivolgersi sul suo asse le oscillazioni del tronco e l'incertezza della stazione aumentano. Qualche volta predominano i fenomeni spastici (tremore), altre volte l'infermo solleva il piede, getta la gamba e batte il piede come un tabetico.

Questi fenomeni possono passare inavvertiti se non si ricercano, perchè gli infermi restano volentieri a letto, e sono apatici.

Ma tutti gli osservatori vecchi e nuovi hanno messo in rilievo i notevoli *disturbi del linguaggio.* Essi consistono il più delle volte nella lentezza della pronuncia: le parole sono addirittura scandite e trascinate; spesso dopo un arresto momentaneo vengono pronunciate in modo quasi esplosivo. Ma talvolta il disturbo della favella consiste invece nello scambiare

una sillaba o una parola con un'altra, nei casi gravi in un abburattamento tale da non far distinguere le lettere. Frequentemente la voce è fioca e indistinta. Questi difetti di pronuncia sono talvolta estesi a qualsiasi parola, ma spesso si limitano anche a poche parole. Ho visto spesso che disturbi del linguaggio precedevano o seguivano immediatamente le perniciose comatose. Disturbi secondari e variabili da caso a caso dipendono da paresi e paralisi dei muscoli delle labbra, della lingua, delle corde vocali. In un caso ch'io studiai per circa due mesi, lo scandimento di talune sillabe, cui seguiva di tratto in tratto la pronuncia precipitosa di altre sillabe (esplosiva), sopravvenne ad un accesso non gravissimo di perniciosa letargica (l'esame del sangue mostrava i parassiti della 3ª specie): nel periodo di osservazione di circa un mese e mezzo, il malato ebbe 4 recidive; il disturbo non si modificò per le febbri, ma neppure migliorò malgrado le cure ricostituenti e i tentativi pazienti per educare la pronuncia.

Giustamente PANICHI rileva come carattere costante della disartria sia la *tenacia*. Molti osservatori l'hanno vista durare dei mesi. Malgrado essa, i malati lasciano l'ospedale e sono perduti di vista: è quindi molto probabile che il disturbo finisca per migliorare e guarire.

Un gruppo di fenomeni che andrebbe più minutamente studiato e distinto è dato dalla debolezza muscolare. La *miastenia* colpisce ora i muscoli di tutto il corpo, ora singoli gruppi di muscoli, sia del capo, sia degli arti. La miastenia è più evidente al principio della giornata, quando il malato si sveglia.

Non dee confondersi con l'inerzia nervosa che caratterizza i malarici: nei casi salienti (PANICHI) l'infermo quantunque abbia chiara la coscienza, pure non riesce a compiere alcun lavoro muscolare e nemmeno a reggersi in piedi. In tali casi può simulare la *miastenia paralitica* (m. di Erb).

A parte il resto dei sintomi concomitanti che possono distinguerla, si deve notare che nella debolezza muscolare da malaria manca la reazione elettrica mioastenica.

La miastenia malarica è stata spesso confusa da osservatori non recenti con le *paralisi* e specie con le *paresi* che pure sono frequenti. Esse colpiscono il più spesso i nervi cranici, specie l'abducente, il facciale e l'ipoglosso, non in totalità, ma in diramazioni terminali. Sono colpiti i muscoli orbicolari delle labbra; vi è deviazione della lingua, ptosi d'un lato, anisocoria. Il facciale è leso nel ramo inferiore, ma talora anche nel superiore: certe volte la paresi è più evidente nei movimenti involontari che non nei volontari (come nelle lesioni talamiche).

Non di rado si hanno emiplegie, meno frequentemente monoplegie e paraplegia. Per ognuna di tali distribuzioni la paresi è più comune che la paralisi. Ovvie sono le paresi e rispettivamente, le paralisi di muscoli o gruppi muscolari circoscritti. Nei muscoli colpiti si possono riscontrare contrazioni fibrillari; v'è spesso diminuzione della eccitabilità elettrica; di raro reazione degenerativa.

Si riscontrano inoltre atrofie dei muscoli, per lo più riportabili a lesione dei tronchi nervosi, e talora forse del midollo.

Più singolari sono i *fenomeni di aumentata eccitabilità muscolare:* è frequente l'aumento della resistenza nei movimenti passivi nelle parti paretiche. I movimenti possono compiersi a scatti, come abbiam visto per la loquela.

Altre volte invece si tratta di scosse estese a parecchi gruppi muscolari (labbra, guance, tronco), e riportabili alle mioclonie; ora di movimenti coreici od atetoidi. Spesso il tremore ha i caratteri del tremore intenzionale.

I *riflessi rotulei* hanno un comportamento variabile, forse per la diversa condizione in cui nei singoli casi vengono a trovarsi le molteplici vie dell'arco riflesso. Sono per lo più esagerati specie negli arti paretici. SCHUPFER avrebbe notato che l'esagerazione dei riflessi rotulei scompare durante gli accessi febbrili, si rinforza dopo la deambulazione.

Il vomito e la diarrea sogliono trovarsi all'inizio delle forme acute: i *disturbi della vescica e del retto* sono piuttosto rari. Recentemente, in un caso con disturbi assai complessi a carico del sistema nervoso centrale, in cui però spiccavano i cerebellari, paralisi della vescica e del retto sopravvenivano regolarmente ad ogni accesso. Guarirono col chinino (BUSQUET).

Tali alterazioni, che ordinariamente si accompagnano a notevole depressione dell' animo e delle forze, si associano variamente tra loro e con sintomi di nevrite più o meno estesi e intensi. Da ciò nascono le varie sindromi.

Tra le sindromi spicca la *cerebellare*.

Io trovo giustificato, qual giudizio complessivo, il parallelo di PANSINI che, come le *perniciose comatose* rappresentano il prototipo delle neuropatie acute da malaria, così la *sindrome cerebellare* sia la manifestazione fondamentale tra le affezioni nervose residuali della malaria. È infatti lodevole e giustificato lo sforzo che fa PANSINI per riportare a deficienza dell'azione cerebellare la fenomenologia particolare (astenia, deambulazione da ubbriaco, faccia intontita, tremori, nistagmo, aumento dei riflessi rotulei da un lato o da ambedue) che la malaria suscita.

A deficienza cerebellare può (LUCIANI) imputarsi l'accrescersi dell'esagerazione dei rifessi dopo la deambulazione.

PANSINI assegna una parte importante alle condizioni anatomiche del circolo cerebellare, in quanto, non penetrando la pia madre dentro i solchi cerebellari, v'è difetto di drenaggio linfatico, e, decorrendo isolati e non a rete i rami arteriosi, le anastomosi sono molto più limitate. Secondo abbiamo poc'anzi esposto nella parte generale, a noi pare invece che la prevalenza cerebellare possa in gran parte attribuirsi alla natura dell'intossicazione (simile negli effetti a quella da alcool etilico). L'azione elettiva tossica per il cervelletto è forse nella malaria accresciuta, peggiorata, dalle suddette ristrettezze circolatorie. La quantità di sostanze tossiche che si genera *in situ* nella schizogenesi è abbondante e la sua esportazione è lenta e scarsa.

Come del resto avviene per ogni fenomeno nervoso di origine malarico, anche essa non è nè pura nè completa.

La vertigine è incostante e transitoria. Il vomito può mancare perchè non c' è aumento della pressione cerebrale. E certo non tutti i disturbi del linguaggio possono mettersi in conto di lesioni cerebellari. E si deve anche notare che non esiste alcun caso con storia bene determinata cui corrisponda un reperto anatomo-patologico dimostrativo.

All'autopsia d'un pernicioso, che aveva presentato molti dei sintomi imputabili a deficienza cerebellare io ho trovato la sostanza corticale sia del cervello sia del cervelletto piuttosto scura e con i capillari ricchi di parassiti, mentre la sostanza bianca era tutta cosparsa di emorragie.

Comunque, si può bene ritenere che i *fenomeni imputabili a deficienza cerebellare* costituiscano veramente il *nucleo intorno a cui si dispongono svariati fenomeni nervosi nelle sindromi dipendenti da malaria*, per modo che ciò può fino ad un certo punto riconoscersi come caratteristica. La sindrome cerebellare è frequente e netta soprattutto nei giovani.

Alla sindrome cerebellare possono riportarsi molte storie pubblicate, dopo quelle importantissime di ANGELINI e TORTI, con il nome di *pseudosclerosi a placche*, di PANICHI (miastenia generale), di BIGNAMI e BASTIANELLI, per non citare che le principali.

Nella più parte dei casi pubblicati con descrizioni, anche sommarie, si vede spuntar fuori nettamente un aggruppamento di sintomi di origine cerebellare.

Una sindrome importantissima è stata precisamente descritta dal MARCHIAFAVA: decorre con sintomi di *paralisi bulbare*.

I malati presentano paresi o paralisi dei muscoli innervati dai nervi cranici: facciale di un lato o d' ambedue, ipoglosso; la voce nasale, fioca; la parola trascinata; vi si unisce polso piccolo frequentissimo e vomito.

L' esame microscopico mostrò a MARCHIAFAVA i vasi sanguigni della sostanza grigia ripieni di globuli rossi parassitiferi.

I nuclei del facciale, ipoglosso e vago erano riccamente vascolarizzati: dentro i vasi con endoteli turgidi erano abbondanti parassiti in sporulazione: le loro cellule gangliari alcune normali, altre col nucleolo poco colorabile, altre col nucleo vescicolare, altre convertite in zolle scolorate.

Quasi sempre i sintomi bulbari s'associano a disturbi cerebellari. Posteriormente, SCHUPFER ha insistito, non senza ragione, nel paragonare a sintomi di polioencefalite superiore il nucleo dei fenomeni nervosi da malaria.

Sindrome del Dubini. — Riportiamo nella parte fondamentale il caso tipico pubblicato da BASTIANELLI e BIGNAMI.

M. P., di anni 19, calzolaio, entra all'ospedale il 25 settembre 1893 coi sintomi di una grave infezione, la cui natura nella prima settimana di osservazione non fu riconosciuta. La febbre per alcuni giorni continua, poi irregolarmente intermittente o remittente si protrasse per circa 20 giorni con brevi interruzioni, accompagnata da vomito e diarrea, tumor di milza, grave abbattimento, ottusità del sensorio. Durante la febbre l'infermo si anemizza profondamente, e compaiono sintomi nervosi speciali, consistenti in: cefalea intensa e senso di sbalordimento: l'infermo è agitato, di tanto in tanto grida e piange, dice parole incoerenti. I muscoli del collo e delle spalle sono continuamente agitati da scosse cloniche, brusche e di brevissima durata, le quali in alcuni momenti si seguono a brevissimo intervallo tra loro, quindi si fanno più rade: qualche volta si diffondono ai muscoli delle braccia e scuotono tutta la persona. Questi moti clonici ritmici predominano nella metà destra del corpo. Movimenti simili si osservano nei bulbi oculari, i quali presentano una specie di nistagmo irregolare, per cui si vedono oscillare in modo rapidissimo ora in senso orizzontale, ora verticale, ora obliquo, il movimento conservando sempre gli stessi caratteri di scosse cloniche, brusche e brevissime; in alcuni momenti è rotatorio. È notevole inoltre che questi moti clonici non sono sempre simmetrici e sincroni nei due occhi, come è nel nistagmo propriamente detto. Qualche volta durante l'accomodazione si produce un forte strabismo convergente transitorio; movimenti degli occhi spesso si associano a scosse cloniche del capo e a moti di ammiccamento frequenti. Le pupille sono dilatate e reagiscono poco alla luce. I riflessi cutanei sono vivaci, i riflessi rotulei esagerati, i muscoli delle gambe rigidi: esiste clono del piede. L'*esame del sangue*, fatto un po' troppo tardi, dette: pochi plasmodi mobili senza pigmento, numerosi macrociti, scarsi poichiloiciti: non si trovano ferme semilunari, nè leucociti pigmentati. Chiarita così la natura malarica della infezione s'iniettano subito 2 gm. di bimuriato di chinina, e si seguitano nei giorni seguenti con iniezioni di chinina. Cessa la febbre ma persistono i sintomi di irritazione motoria. L'esame oftalmoscopico non rivela alterazioni del fondo dell'occhio. Dal 27 al 28 ottobre si ha di bel nuovo la febbre (max. 38°). *Durante questa leggera ricaduta i sintomi nervosi si aggravano alquanto.* Con cure opportune migliora dell'infezione e dell'anemia. Ma i sintomi nervosi non si modificano. Di più si nota, di giorno in giorno, un rapido e progressivo dimagramento di tutti i muscoli del collo, delle spalle e del tronco, i quali sono debolissimi tanto che il malato non può fare il più piccolo movimento volontario per sollevare il tronco, e non riesce neppure a sollevare il capo dal cuscino; malgrado la rapida atrofia dei muscoli, non si hanno alterazioni qualitative della eccitabilità elettrica, ma soltanto una diminuzione della eccitabilità galvanica e faradica. Nello stesso periodo della malattia l'infermo presenta uno stato di confusione mentale, è agitatissimo, ha allucinazioni specialmente la notte; è preso da alcuni attacchi apoplettiformi ed epilettiformi, che risolvono senza lasciar traccie. Dopo circa un mese di malattia comincia a migliorare lo stato generale e specialmente l'anemia, e questo miglioramento precede quello dei fenomeni nervosi, che si fa con maggiore lentezza. Alcune recidive, per sè non gravi, della febbre malarica, alle quali corrispose sempre un rincrudimento dei sintomi nervosi e un reperto del sangue positivo (sempre forme estivo-autunnali) interrompono o ritardano la guarigione per circa un mese. I movimenti clonici dei muscoli si fecero da prima meno frequenti ed energici, poi a poco a poco scomparvero nel riposo per manifestarsi soltanto durante i movimenti volontari e nei momenti di emozione: cessarono quindi completamente nei muscoli del collo e delle spalle rimanendo localizzati nei muscoli mimici e in quelli degli occhi, dove persistettero più a lungo. Più tardi cominciò ad aumentare alquanto la forza muscolare, tanto che nel dicembre l'infermo potè levarsi di letto.

Un caso analogo n'è stato descritto da CHIARINI. Casi di mioclonie consecutive a malaria ne hanno descritto LEMBO, SCHELATOW, SCHÜPPER. Quello bellisimo di PATELLA la clinica terrebbe a metterlo in conto dell'infezione malarica che ha preceduto e accompagnato il suo inizio; ma le accurate ricerche istologiche mostrano una grave periarterite e lesioni secondarie dei centri nervosi: giustamente il PATELLA presume che « l'infezione malarica, per i gravi fatti che suole dare nel circolo cerebrale, ha potuto affrettare la estrinsecazione dei focolai desintegrativi in una corteccia cerebrale, le cui arteriole erano tanto avariate da lunga data. »

Accettando con MURRI, RAYMOND, ecc. che le mioclonie dipendano da alterazioni della corteccia per le quali in modo speciale sia disturbata la esplicazione degli atti motori, non è difficile comprenderne la relativa frequenza, nei malarici, date le lesioni consecutive al ristoppamento dei vasi cerebrali, le piccole emorragie e l'intossicazione.

Emiplegia. — La emiparesi, quando sia accompagnata (caso di VESPA) da tremori intenzionali e da qualche accenno di titubazione cerebellare, può bene riportarsi ancora ad affezione cerebellare.

Altre volte ha i caratteri (perfino gli anatomo-patologici) di lesioni cerebrali sia capsulari (MARINESCO), sia corticali (DANA). Mentre le sindromi finora esaminate si sono avute in soggetti giovani e senza precedenti morbosi, e però devono mettersi sicuramente in conto della malaria, nelle forme emiplegiche cerebrali si tratta di individui vecchi o almeno bene avanti negli anni, così che deve darsi gran peso allo stato arteriale, quando pure non si voglia ad esso solo attribuire tutta la importanza causale e alla malaria l'importanza di una determinante.

Sindromi rare. — In qualche caso i fenomeni nervosi dei malarici sono stati paragonati al morbo di Parkinson (LEMOINE e CHAUMIER), a corea (BOINET e SALABERT) e a tetania (BOINET).

Paraplegia spastica. — Nei casi pubblicati finora con questo titolo, molti devono certamente riferirsi a polinevrite; altri sono di origine dubbia, ma probabilmente cerebellare.

Paraplegia spastica di natura malarica con lesione sicuramente midollare non è stata dimostrata.

2. — *Sindromi periferiche.*

Si distinguono in disturbi a carico:

a) dei nervi periferici;

b) degli organi dei sensi specifici.

a) *Nervi periferici.*

I sintomi periferici si presentano nei malarici sotto forma di nevralgie e di nevriti.

Le nevralgie sono la manifestazione nervosa più anticamente e più frequentemente descritta. Per il carattere intermittente delle nevralgie furono spesso attribuiti a malaria dolori dei tronchi nervosi delle più svariate origini. Anche per i più diffidenti la natura malarica delle nevralgie parve indiscutibile quando le videro decorrere con ritmo periodico. Il fatto ormai di comune esperienza clinica che spesso le nevralgie sono troncate dal chinino contribuiva quanto mai a diffondere l'idea che esse fossero di origine malarica.

Chi per ammettere la natura malarica della nevralgia ha bisogno che un reperto positivo del sangue lo testimoni, troverebbe fino a tutt'oggi pochi casi chiari e sicuri.

L'argomento, così semplice in apparenza, delle nevralgie malariche va ripreso e studiato con cura e minuzia d'indagini, sia per escludere le ragioni molteplici che, al di fuori della infezione malarica, possono provocare il fenomeno doloroso, sia per includere il concetto che dipendano da quest'infezione.

Le nevralgie si presentano o in rapporto con l'evoluzione dei parassiti o, indipendentemente da essa, nello stato cachettico.

Nel primo caso talvolta si accompagnano con la febbre, talvolta si manifestano nell'apiressia. In ogni modo corrispondono nel ritmo con cui ricorrono al ciclo biologico del parassita.

In una parola tali nevralgie rappresenterebbero una delle più comuni forme di febbre *larvata*. Si curano con successo con il chinino.

Fin qui non si tratta di vera successione morbosa, ma di epifenomeno dell'accesso o di un elemento ascessionale che sostituisce l'elevazione della temperatura.

Altre volte invece le *nevralgie* insorgono in alcuni individui per lo squilibrio organico indotto dal rinnovarsi degli accessi febbrili. Le nevralgie sono per lo più localizzate al V paio, singolarmente alle branche orbitarie: talora colpiscono i nervi intercostali, lo sciatico.

Non è il caso d'indugiare nello studio dell'importanza che ha la crasi sanguigna nella genesi delle nevralgie. Come i gottosi, i costipati, gli anemici sono spesso vittime di questi fenomeni dolorosi, così l'esperienza clinica mostra che ben di frequente i vecchi malarici vanno soggetti a dolori nevralgici. Non è senza importanza il concorso di taluni momenti causali: freddo, trauma, ecc.

La diagnosi dovrà essere fatta per l'esclusione delle altre ragioni di nevralgia.

La cura deve mirare al sintoma e insieme allo stato cachettico.

Le *nevriti* dipendenti dalla malaria — stando anche soltanto ai casi da tutti riconosciuti — non sono rare. Infatti, oltre ai casi in cui esse costituiscono la lesione fondamentale, e che perciò si trovano descritti come neuriti; sintomi di neurite, si trovano in moltissimi casi di sindromi nervose centrali (SCHUPFER, PANSINI). Queste neuriti, spesso limitate a pochi e sparsi rami, senza un accurato esame obbiettivo, possono passare inosservate: rendono ad ogni modo ragione di molte varietà cliniche e differenze casuistiche.

Il quadro della neurite — generalmente polineurite — si trova abbastanza frequentemente dopo parecchi accessi di infezione malarica grave (spesso perniciosi). SACQUÉPÉE e DOPTER, che hanno dato uno studio delle neuriti palustri veramente notevole, dicono anzi che sono l'*appannaggio quasi esclusivo degli accessi perniciosi.*

Solo spiegando i sintomi perniciosi, specie « *l'embarras gastrique avec vomissements* », con un'infezione intestinale sopravvenuta acutamente alla malarica, possono considerarle, questi autori, per un momento, come un *ibridismo patologico.* Poichè in tutto il contesto dell'articolo le ritengono e le interpretano come malariche. Noi rifiutiamo la dottrina che la *perniciosità* si debba non all'infezione per sè, ma a cause soprapposte. Le proprietà che contraddistinguono le perniciose l'assume la malaria *ex se* in speciali condizioni.

Se a questo si aggiunge che non di raro le neuriti vengono dopo le perniciose con manifestazioni nervose e non intestinali, si converrà facilmente che, quando insorgano a breve distanza dopo accessi sicuramente malarici e senza l'ausilio di alcuna delle ordinarie cause, debbano ritenersi d'origine malarica.

La neurite, per opinione concorde, è di natura tossica, come in tutte le infezioni.

Non si tratta, in realtà, di vero processo flogistico; ma di nevrite degenerativa (LEYDEN), o parenchimatosa (SACQUÉPÉE, DOPTER e LUZZATTO). Nulla contrasta neppur qui con la nozione fondamentale (BACCELLI) che la malaria non è flogogena. Insieme alla neurite talvolta si trova mielite, specie lesione delle corna anteriori (LUZZATTO). Delle neuriti da congestioni e rotture vascolari di natura malarica non esiste alcun caso dimostrativo (non può considerarsi provato neppure quello di EICHHORST). Non potrebbe negarsi che tali disturbi circolatori intervengano nel cordone nervoso nel corso degli accessi e che le fibrille elementari compresse e disturbate nella nutrizione degenerino.

Le neuriti malariche sono generalmente miste, sensitive e motorie, e caratterizzate per la prevalenza di disturbi trofici. Esse iniziano a breve distanza dagli accessi febbrili in modo lento o brusco.

Nelle forme con inizio lento si hanno anzitutto disturbi di sensibilità (mani e piedi), che dalle più diverse parestesie nelle regioni colpite arrivano alle anestesie ed iperestesie, e a dolori acuti, folgoranti. Dopo i disturbi sensitivi insorgono progressivamente i motori: dalla semplice debolezza a mano a mano si perviene alla paralisi delle regioni colpite. Non è impossibile che i disturbi motori precedano o accompagnino i sensitivi. Talvolta la malattia può arrestarsi a gradi intermedi.

Quando inizia bruscamente, la neurite dà subito dolori intensissimi e paralisi. In alcuni casi è descritto l'inizio apoplettiforme che si trova anche in neuriti d'altra natura.

Ora sono colpiti pochi tronchi nervosi, anzi qualche ramo piccolo, ora un arto intero (monoplegia), ora simmetricamente gli arti inferiori. A questa localizzazione della polinevrite si devono i casi descritti come paraplegia da malaria. Quando sono lesi dei piccoli rami possono derivarne doformità (steppage, piede varo equino).

Talora sono presi successivamente tutti e quattro gli arti.

L'atrofia muscolare è frequente: vi può essere reazione degenerativa.

Cianosi per zone o generalizzata, traspirazione notevole, raffreddamenti intensi, glossy-skin, edemi, flittene, ecc., si trovano frequentemente.

I riflessi rotulei sono indeboliti o aboliti; di raro esagerati.

Per i sintomi e il corso la neurite malarica rassomiglia alle ordinarie neuriti.

Cercando le differenze, esse possono raggrupparsi nelle seguenti note:

α) l'intervenire in vicinanza di accessi di malaria e modificarsi per lo più nelle *recidive* non rare;

β) l'associarsi a manifestazioni di lesioni centrali, con che si spiegano i movimenti coreiformi o atetosici; e si può spiegare anche l'atassia nonchè l'esagerazione dei riflessi e i disturbi degli sfinteri (fenomeni questi ultimi che s'incontrano, talvolta però, nelle neuriti isolate);

γ) il colpire indifferentemente tutti i nervi. Si nota però che negli arti superiori è preso il più spesso il cubitale, negli inferiori lo sciatico popliteo esterno. Negli arti superiori può essere radicolare. Sono spesso colpiti i nervi bulbari;

δ) la intensità dei disturbi trofici (vedi sopra);

ε) la distribuzione dei disturbi della sensibilità a zone, a mo' di calzetta, di guanto (lo stesso avviene nelle nevriti lebrose).

Il decorso suole essere molto lungo.

Possono residuarne: debolezza, atrofia, deformità. La morte avviene di raro per la neurite.

La neurite va curata per sè. Il chinino agisce migliorando le condizioni generali ed evitando le recidive.

Deve notarsi che i malarici, più o meno cachettici, sembra vadano, più facilmente che altri individui, incontro a neuriti da cause comuni (alcool, piombo, ecc.).

Sono le *neuriti dei malarici.*

b) *Sensi specifici.*

I malarici presentano scarsi disturbi dell'olfatto e del gusto; qualche disturbo di più a carico dell'udito; ed invece relativamente numerosi disturbi a carico della vista.

Olfatto. — Il dott. Bardellini una sola osservazione è riuscito a rinvenire nella letteratura di lesione dell'odorato nella malaria: Silvestro Rensi (1712) avrebbe osservato la perdita totale dell'odorato in seguito di una pertinace quartana.

Gusto. — Delle alterazioni gustative nella malaria gli autori si occupano poco. In qualche caso (Sacchi e Adsersen) accanto ad altri fenomeni bulbari si riscontrò *emiageusia.*

Udito. — Le iperemie riscontrate nell'orecchio medio (Ferreri) e le trombosi che possono facilmente avvenire nelle piccole arterie dell'orecchio interno e in particolare in quelle della chiocciola, assai flessuose e qua e là ammassate in glomeruli (Schwalbe), spiegano come l'udito soffra nella malaria.

La neurite dell'acustico deve ritenersi tutt'altro che rara.

L'azione elettiva (vedi sopra) del chinino sull'orecchio basta enunciarla: tanto è comunemente nota.

Su queste basi possono riposare i disturbi uditivi conseguenti alla malaria. Con quale frequenza insorgano; quanta influenza spieghino in ciò le lesioni antecedenti dell'orecchio, sono cose poco esattamente stabilite. Per quanto disturbi uditivi di non grave entità passino facilmente inosservati, certo sono poco frequenti.

Accenniamo alle forme, in cui il rapporto con la malaria è più probabile.

L'*Otalgia* intermittente guaribile col chinino è descritta da vari autori. Per riconoscere in essa una nevralgia del *V.*, bisognerebbe dimostrare doloroso il punto auricolo temporale. Il che non fu sempre fatto.

Altre volte l'*otalgia* è più insistente e grave e accompagnata con iperemia della cassa e secrezione della mucosa. Ogni cura locale è mal tollerata e peggiora il dolore (Hotz). Con il chinino si ha guarigione.

Più grave è la *vertigine labirintica* (Ferreri). Ogni accesso febbrile è preceduto da sbalordimento, zufolio agli orecchi, vertigine violenta per cui l'infermo si sente come spinto a terra, conati di vomito. Nel resto dell'accesso febbrile i sintomi migliorano e l'infermo rimane soltanto come un po' sbalordito. Nei casi con reperto positivo, nel sangue circolante sono stati rinvenuti parassiti del gruppo falcato. Con la scomparsa degli accessi malarici è scomparsa la vertigine.

In rapporto con la malaria vi sono deficenze funzionali di varia specie.

Anzitutto *perdita* dell'udito più o meno completa, che sopravviene intermittentemente con febbre o senza e guarisce col chinino.

Quindi *sordità* non guaribile col chinino, ed ora sì ora no accompagnata da paracusie e da vertigine. L'esame diretto in alcuni casi non ha mostrato nulla d'anormale (neurite o chinina?); in altri ha mostrato (FERRERI) gli indizi di emorragia nel labirinto.

Bisogna infine ricordare come, *nei malarici*, siano forse frequenti le otiti medie purulente (da germi piogeni).

Vista. — La malaria colpisce l'organo della vista nelle infezioni gravi (specie nei climi tropicali).

Basta appena accennare alle alterazioni delle parti esterne: non sono rari i disturbi della funzione lacrimale e congestioni della congiuntiva; ovvi sono i disturbi pupillari in rapporto con accessi febbrili.

Per quanto, giova ripeterlo, la malaria non generi flogosi, pure si può ammettere un rapporto tra la cheratite detta *dentritica* e la malaria: equivale ad un *herpes* che accompagna gli accessi febbrili.

Le iriti, le cateratte (molli), la cheratite ulcerosa, ecc., non è abbastanza dimostrato che sieno più comuni nei malarici che negli altri individui. Certo non derivano direttamente dalla malaria, ma hanno altra base etiologica.

Le lesioni fondamentali che la malaria produce sono la *nevrite ottica*, le *emorragie retiniche*, e la *retino-coroidite* che PONCET prima, e GUARNIERI recentemente, hanno studiato con perfetta esattezza, e che possono avere decorso acuto e cronico. Nella malaria cronica osservansi ancora opacità (fiocchi mobili) nel vitreo, quale esito di infiltrazione sierosa del vitreo. La clinica delle alterazioni visive dei malarici consiste nei disturbi funzionali e in quelli derivanti da tali lesioni anatomiche.

Dei disturbi visivi dei malarici è da notare anzitutto l'ambliopia intermittente, che spesso raggiunge il grado di amaurosi. Essa, come molti dei disturbi nervosi centrali, con cui del resto si accompagna, decorre accessionalmente, con febbre o senza. Costituisce il carattere fondamentale delle perniciose descritte dai vecchi autori, come *perniciosa cieca.* È per lo più bilaterale. Suol presentarsi all'inizio dell'accesso. Dura da pochi minuti a mezz'ora, un'ora e perfino 8–10 ore. A poco a poco scompare con il terminare dell'accesso. Durante l'attacco le pupille sono dilatate e rigide, o reagiscono torpidamente alla luce.

L'amaurosi può invece persistere dopo l'accesso, e guarire ancora, più o meno completamente, o condurre a cecità completa. L'esame oftalmoscopico è diverso secondo le lesioni. Ora rinviene una semplice nevrite ottica; ora, specie nella malaria acuta, dimostra emorragie retiniche situate verso l'equatore, e però facilmente inosservate negli esami non accurati. Nei cachetticici da malaria emorragie piccole e numerose si stabiliscono con gli accessi febbrili.

Altra volta si rinviene congestione del fondo oculare, edema retinicoperipapillare e papilla sporgente. Sia PONCET, sia GUARNIERI, ritengono però che anche le amaurosi dette *sine materia*, cioè con reperto oftalmoscopico normale (transitorie) dipendano da lieve grado di quei disturbi circolatori della retina e della coroide che sono propri della retino-coroidite. La stessa retino-coroidite quando assume andamento cronico (cachessia malarica) provoca numerosissime emorragie retiniche nei due occhi facilmente visibili. Il sintoma più proprio della retino-coroidite cronica — a parte il reperto oftalmoscopico — è rappresentato dalle notevoli oscillazioni della acutezza visiva, che colpiscono i due occhi ma in diversa misura di tempo e di intensità, mentre si conserva intatto il campo visivo e la percezione dei colori.

In questa retino-coroidite (detta anche nevrite ottica cronica) il disco ottico è sporgente e ha una caratteristica tinta grigia; in un certo numero di casi rimane allo stato cronico, in una certa proporzione dà atrofia parziale del nervo ottico e restringimento del campo visivo.

Le opacità del vitreo portano, a periodi irregolari, attacchi di perdita della visione. Il fondo dell'occhio in primo tempo è reso invisibile dal riflesso bianco dell'infiltrazione sierosa: quando, più tardi, il processo è passato ad esito e i fiocchi sono distanti, quasi a

rappresentare le maglie d'una rete, il fondo oculare si distingue poco nettamente, ma in modo da lasciar riconoscere l'atrofia bianca delle papille ottiche.

L'infiltrazione sierosa può scomparire con l'uso prolungato del chinino e il miglioramento dello stato generale.

Oltre che evidentemente importanti per sè, questi disturbi visivi da malaria, ed utili a conoscersi per la prognosi e la cura che comportano; meritano di rimando maggior considerazione per il fatto che anche il chinino può produrre, *ex se*, l'amaurosi. In casi di amaurosi è imprescindibile distinguere la causa determinante per stabilire se nel caso concreto si debba o no dare il chinino.

Io stesso ho provato il tormento del dubbio, quando avevo nello stesso tempo in cura all'ospedale di San Giovanni le due donne con nevrite ottica, di cui parla CHIARINI nel suo accurato articolo « Su i disturbi visivi » inserito nel trattato di MARCHIAFAVA-BIGNAMI (pag. 512). L'esame oftalmoscopico del collega CHIARINI mi trasse d'imbarazzo.

La diagnosi differenziale non è difficile quando si confrontino i disturbi funzionali e il reperto oftalmoscopico dianzi riferiti con quelli che siamo per descrivere e che sono imputabili al chinino.

Nell'amaurosi di chinino si ha ischemia così notevole che in vicinanza della papilla non si distinguono arterie nè vene: la amaurosi da chinino si stabilisce lentamente e guarisce quando si sospende il farmaco: il campo visivo rimane a lungo con un forte restringimento concentrico; infine i segni oftalmoscopici persistono a lungo e il bianco madreperlaceo della papilla ottica contrasta con la funzione visiva relativamente buona.

In ogni amaurosi dei malarici è indispensabile l'esame oftalmoscopico, se non si vuol correre il rischio di intossicare l'organismo e metterne a repentaglio la vista, mentre ci si propone di giovare e di guarire.

L'esame oftalmoscopico giova ancora a dilucidare altra condizione morbosa in cui può venire a trovarsi l'occhio dei malarici. Nella cachessia malarica si possono presentare tutti i caratteri della retinite albuminurica.

La nefrite è allora la causa diretta. E questa, più che l'infezione, va tenuta in conto per la prognosi e per la cura.

3. — *Neuro-psicosi.*

Se complesso è lo studio dei disturbi organici, a causa delle localizzazioni molteplici e dei fenomeni mutabili, più arduo è descrivere e circoscrivere quei disturbi psichici che possono veramente imputarsi a malaria e considerarsi quali successioni morbose di essa.

Di proposito, rinunzio a prendere in esame la vecchia casuistica. Qualche accenno abbastanza preciso vi si rinviene a dir vero, ma nè le psicopatie erano ben definite, nè rigorosamente stabilita la diagnosi della malaria. La dipendenza stessa di quelle da questa era tutt'al più un *post hoc*. Accenni se ne trovano in BORELLI, MORGAGNI, SYDENHAM, BAILLARGER, GRIESINGER, ecc.

Gli autori recenti sono assai discordi intorno alla frequenza con cui nei malarici si riscontrano disturbi psichici; alcuni ritengono che rivestano fenomenologie singolari per quest'infezione, altri che della malaria non ritengano alcuna impronta, e come dietro qualsiasi malattia infettiva vengano dietro la malaria solo per le condizioni del soggetto. ed assumano quindi le forme più svariate di psicopatie.

Dopo quanto siamo venuti esponendo nella parte generale delle successioni morbose a carico del sistema nervoso, non riuscirà forse difficile a noi ora considerare nella giusta luce le *sindromi psichiche* che alla malaria conseguono.

I malarici acuti presentano non raramente delle profonde alterazioni della psiche (perniciose), ma vi sopravvivono tanto poco ch'esse vengano di raro a costituire una successione morbosa.

Le psicosi originano quando la malaria si svolge con una certa intensità in un soggetto predisposto o insieme con una causa determinante (clima caldo, colpo di sole) di un certo peso.

Mal si potrebbe sostenere che esistano *quadri specifici*, cioè imputabili unicamente alla malaria: la malaria per sè non crea nessuna nevrosi determinata. È giusto per altro riconoscere che puo rendere il soggetto neuropatico. Occasiona disturbi psichici in soggetti comunque preparati, modifica l'evoluzione delle nevrosi quando preesistono. Quanto più larga parte ha la malaria nella genesi d'una psicosi, tanto più essa si ravvicina a quelle che si riscontrano con predilezione negli alcoolisti.

Le forme acute, che nascano con l'accesso o immediatamente vi succedano, hanno per lo più prognosi fausta; guariscono in uno spazio di tempo non molto lungo.

Invece le forme, che si sviluppano nel periodo interaccessuale e in dipendenza dello stato discrasico, hanno un più triste prognostico; non di raro sono inguaribili.

L'infezione malarica con le ripetute intossicazioni, con le alterazioni anatomiche cerebrali sempre più profonde, costituisce per sè terreno adatto alle psicosi, un terreno non più redimibile.

Tra i disturbi psichici tratteremo a parte solo dei meglio determinati, e però ci limiteremo a dire della neuroastenia, dell'isterismo, dell'epilessia e delle vere psicosi.

α) *Neuroastenia.*

Dallo stato di depressione, che più volte abbiamo riconosciuto come postumo della malaria, alla *neuroastenia* è breve il passo. Si sviluppa negli individui predisposti e più facilmente in coloro che prendono la malaria nelle colonie, vivendo spesso in disagio, e lontani da ogni affetto di famiglia.

Questa neuroastenia si distingue per una intensa *amiostenia* (stanchezza quasi invincibile), per *pigrizia intellettuale* (debolezza della volontà, indecisione, timidezza, scoraggiamento), per *disturbi vasomotori* (brividi, senso di calore, formicolii, punture, iperidrosi). A questi disturbi si congiungono cefalee frequenti e dispepsia.

β) *Isterismo.*

In soggetti predisposti compare il corteo di sintomi che compongono il quadro completo dell'isterismo, dopo un certo numero di attacchi febbrili da malaria.

Nei casi più benigni l'accesso isterico compare ad ogni accesso febbrile, si modifica con esso. Gli accessi isterici scompaiono definitivamente con la guarigione della malaria, o si ripresentano se l'infezione torna in campo.

Altre volte l'infezione malarica richiama in azione un'isteria che pareva guarita. Gli accessi di febbre e di isterismo possono allora semplicemente soprapporsi.

Spesso invece, sotto l'influenza della febbre, l'accesso isterico si complica con disturbi psichici (confusione mentale, delirio, allucinazioni dell'udito o della vista) che mancano quando l'isterismo attacca fuori del periodo febbrile.

Sotto questo punto di vista il così detto *isterismo* dei malarici può confinare con la alienazione mentale.

La soprapposizione degli attacchi, però, andrebbe sottoposta a nuovi controlli per assicurare positivamente ognuno degli elementi ch'entrano a comporre la forma morbosa.

Talvolta gli attacchi isterici, dopo avere preso origine con le febbri malariche, continuano anche dopo che l'infezione è spenta: conservano però talora la tendenza a presentarsi con ritmo che ricorda qnello della febbre malarica.

Raramente quest'infezione benefica l'isterismo; MARANDON DE MONTYEL pubblica un caso dimostrativo in cui la malaria avrebbe troncato gli accessi isterici.

Oltre l'isterismo accessionale, alla malaria può seguire (risvegliato o provocato), il così detto isterismo interparossistico sotto forma di disturbi sensitivi periferici (anestesie, iperestesie), o viscerale (dolori anginoidi), o motori (paresi, paralisi, tremori).

Fra queste forme, sono più frequenti ad osservarsi i tremori, ora con i caratteri che hanno della sclerosi a placche, ora con quelli delle coree e delle mioclonie.

È indiscutibile che, per sua natura, l'isterismo può rivestire le forme più svariate, dalla stessa febbre intermittente periodica fino alle succitate manifestazioni nervose, sensitive e motorie.

Dopo quanto abbiamo esposto in questo capitolo, risulta pur anco indiscutibile che dalla

malaria, per la peculiare intima sua natura, possono originare sindromi morbose complesse e mutabili, che s'approssimano a quadri determinati in patologia, ma per singolari caratteri se ne distaccano.

Manifestazioni malariche e isteriche si somigliano adunque. È quindi naturale che la casuistica possa essere variamente interpretata.

Autori recenti, specie francesi, hanno preteso che alcuni sintomi (paresi e paralisi transitorie, disturbi di sensibilità, ecc.), stessero a provare sempre, come stimmate, la loro natura isterica, e per conseguenza hanno considerato i complessi quadri nervosi che la malaria suscita, come derivanti dall'associazione di fenomeni isterici con manifestazioni di origine organica.

Invece per noi i sintomi, strani in apparenza e transitori, devono generalmente interpretarsi per le molteplici e lievi e riparabili lesioni organiche (disturbi di circolo, intossicazione) derivate dalla malaria. Essi costituiscono il carattere saliente delle successioni nervose della malaria. Disturbi di sensibilità a segmenti, a manicotto, ecc., possono essere propri della nevrite malarica (vedi sopra), non dell'isteria.

Soltanto osservazioni precise e minutissime potranno stabilire quanto in singoli casi debba ascriversi ad isterismo e quanto alla malaria.

La natura isterica del soggetto sarà, indipendentemente dalle condizioni del momento, dimostrata in modo rigoroso e imprescindibile. Similmente sarà affermata soltanto in base a prove sicure, l'esistenza o la preesistenza della malaria. L'anamnesi accurata e l'esame somatico scrupoloso (stigmate degenerative, stigmate isteriche) costituiranno il fondamento per discutere e fissare i rapporti tra infezione, condizioni individuali e nevrosi.

In conclusione:

L'isterismo non è generato dalla malaria: essa lo risveglia se latente, lo provoca in soggetti preparati.

Non si deve quindi ammettere come forma a sè, l'*hystérie palustre.*

La malaria generalmente aggrava le manifestazioni accessuali, specie i disturbi mentali, dell'isterismo. Raramente le attenua o le fa scomparire.

L'esistenza dei fenomeni interparossistici dell'isterismo in malarici, deve ammettersi solo dopo matura e severa critica.

L'isterismo che abbia come movente la malaria è raro.

γ) *Epilessia.*

Appena come un'*amenità storica* può ricordarsi la vecchia idea che la malaria fosse in grado di guarire l'epilessia. Le infezioni, com'è noto, nel perturbamento generale che le caratterizza, possono portare miglioramento e guarigione in *qualche caso* di nevrosi; ma il più delle volte la peggiorano. In nessun caso risulta l'influenza benefica della malaria sull'epilessia. Al contrario, dalla casuistica risulterebbe che la malaria venga a peggiorare l'epilessia.

I rapporti tra la malaria e l'epilessia sembrano talvolta abbastanza stretti. Per quanto non numerosi, nella letteratura medica sono descritti dei casi in cui l'attacco epilettico è insorto la prima volta e senza altra causa insieme con l'infezione malarica. Io stesso osservai nella clinica di Baccelli un giovane senza antecedenti ereditari nè personali (non alcoolista nè sifilitico) che presentò tutto il quadro del *grande male*, mentre nel sangue si riscontravano i parassiti del gruppo falciforme. Gli attacchi epilettici si ripetevano più volte al giorno seguiti da sonnolenza e coma (perniciosa epilettica). Malgrado la terapia causale e sintomatica l'infermo morì dopo 4 giorni: l'autopsia rilevò ancora leggiera melanosi della corteccia cerebrale e tutti gli indizi di infezione malarica (scarsi parassiti), e non riuscì a mettere in evidenza alcuna lesione, cui potesse anche menomamente riportarsi l'epilessia. Senza volere del tutto escludere l'influenza del soggetto colpito, in questo caso parrebbe come se la malaria per sè, per la gravità e sede delle lesioni tossiche e meccaniche, avesse creato l'epilessia, una epilessia sintomatica. In altri casi, più frequenti, invece l'epilessia si sviluppa con la malaria; anche senza una molto evidente lesione centrale. Allora l'epilessia assume i caratteri più spiccati e più comuni della ordinaria nevrosi.

Parecchi esempi del genere ne riporta recentemente Morandon de Montyel: simil-

mente FINKENSTEIN riferisce la storia di un caso in cui l'origine malarica dell'epilessia era netta. KRAFFT-EBING riferisce d'una epilessia intermittente che si svegliò in un malarico dopo un trauma, e guarì col chinino e l'arsenico.

La malaria, oltrechè provocare l'epilessia nei predisposti, può risvegliarla dai periodi di latenza, aggravarla quando esiste. L'influenza della malaria diviene tanto più nefasta quanto più gli accessi si ripetono. Nei malarici di vecchia data l'epilessia segue spesso agli accessi intercorrenti di febbre; si sviluppa talvolta nella completa apiressia quando il soggetto è entrato nello stato cachetico.

L'epilessia dei malarici non presenta nulla di particolare. Talora gli accessi epilettici coincidono con gli accessi febbrili; ne sono aggravati. Per lo più se ne rendono indipendenti e proseguono anche quando sia spenta la malaria. Il chinino generalmente giova poco. Si deve usare però per combattere l'infezione.

ε) *Psicosi.*

Le psicosi da malaria sono estremamente rare.

Quest'affermazione concorde di tutti gli autori è consona (informazioni orali) all'esperienza dei medici del grande manicomio di Roma. Un rapporto percentuale, che alcuni autori mettono a 1·2 per cento, non si saprebbe giustificare, dato il numero esiguo dei casi, su cui poggia e la molteplicità delle cause che concorrono con la malaria nel determinare le malattie mentali.

Disturbi psichici rilevabili si presentano nei malarici, egualmente che i disturbi organici, sia in rapporto con l'accesso sia nello stadio cachettico più o meno conclamato.

In rapporto con l'accesso si hanno due grandi gruppi di manifestazioni: 1° alcune si svolgono approssimativamente parallele alla febbre (*accessuali*); 2° altre si svolgono quando la febbre cessa e la malaria si sospende o s'estingue (*post-accessuali*).

L'opportunità clinica d'una tale distinzione è riconosciuta da quasi tutti gli autori.

I disturbi psichici accessuali più salienti hanno il loro prototipo nel delirio. Il delirio suol avere i caratteri del delirio tossico. L'infermo è in istato confusionale e spesso in preda ad allucinazioni (acustiche e visive) le quali generalmente si riportano alle abitudini sue. Di fronte a queste allucinazioni, in mezzo a cui vive e che quasi sole stimolano i suoi centri, egli si mantiene eccitato e reagisce più o meno violentemente, oppure rimane abbattuto, stanco, rassegnato.

Nei casi gravi e letali al delirio segue l'abbattimento, il sopore e il coma; nei casi con esito fausto il delirio si attenua con la diminuzione della temperatura e col sopravvenire del sudore e d'un sonno profondo ma tranquillo.

Questi delirii, per meritare di venir considerati nelle successioni morbose, devono originare da un'infezione non molto intensa in soggetti predisposti o sotto l'influenza di intossicazioni, di patemi d'animo, dell'azione di agenti esterni specie dell'alta temperatura (colpo di calore, di sole). Allora sotto cure opportune o anche senza, svaniscono con l'attacco febbrile e si ripetono quando esso ritorna. Talvolta si protraggono dopo terminati gli accessi febbrili.

Come già notammo a proposito dell'epilessia, il delirio alle volte sopravviene con poco o punto concorso di cause predisponenti o determinanti, e precipuamente a causa dell'intensità dell'infezione, costituendo non una successione morbosa della malaria, ma soltanto un culminante epifenomeno dell'accesso, adunque una *perniciosa.*

Se l'esito non è letale all'accesso grave possono però *succedere* disturbi nervosi d'indole organica e psichica. Allora entrano a far parte del capitolo della malaria che noi studiamo.

Talvolta alle perniciose deliranti similmente come ad altre gravi infezioni segue direttamente il quadro del così detto *delirio acuto*, che porta costantemente e in breve spazio di tempo alla morte. L'autopsia (BIGNAMI) non dimostra indizi di malaria in atto, ma di malaria spenta di recente.

Dal gruppo delle forme accessuali passiamo così a quello delle forme post-accessuali. Queste si caratterizzano per un forte sbalordimento e un'inquietudine che traspaiono

manifesti dal viso dell'infermo: egli è come trasognato, le sue idee sono incoerenti; la percezione è quasi impossibile: dominano allucinazioni da cui muove il delirio. Esso s'accompagna ora con stati di depressione ora con accessi maniacali: queste due opposte condizioni possono alternarsi nell'istesso soggetto.

Le psicosi, come abbiamo già detto per le nevrosi in genere, sogliono seguire dopo che parecchi accessi di malaria sono trascorsi. Talvolta si presentano quando la febbre è troncata e l'infezione sembra spenta.

Suol durare 4-8 ed anche 10-15 giorni: di raro si prolunga di più.

In alcuni casi, come in quelli accuratamente descritti da Lémoine e Chaumier agli accessi di malaria, segue un periodo con disturbi psichici e organici non bene caratterizzabili del sistema nervoso, e subentra presto una mania allucinatoria che ha esito letale.

L'esito in molti casi è infausto: evidentemente sarà peggiore quanto più è in causa l'infezione.

Disturbi psichici possono nascere nello stato di cachessia più o meno inoltrato. L'influenza delle condizioni individuali è indubbia sempre: è inutile insisterci. Ma prepondera l'azione della malaria. Basta considerare lo stato di semi-ebetudine, il torpore funzionale d'ogni malarico cachettico, per riconoscere che l'infezione *ex se* conduce assai davvicino alle psicosi.

In un numero assai ristretto di casi dall'abituale stupore con infiacchimento delle percezioni, della memoria e della volontà si arriva alle psicosi vere e proprie.

Nelle scarse storie cliniche, nelle quali però l'intervento di concause è difficile escludere, le forme lipemaniache sono le più comuni; talvolta al delirio acuto da malaria segue un indebolimento progressivo della psiche, che mette capo alla demenza; anche più di raro si rinviene la mania furiosa.

Il decorso di queste forme è per lo più cronico.

L'esito è in genere infausto: meno tristo nelle forme depressive che nelle forme con esaltazione.

Che oltre le psicosi pure, la malaria sia in grado di occasionare paralisi generale, meglio la pseudo-paralisi generale, non vorrà in modo assoluto negare chi ricordi la molteplicità delle manifestazioni organiche, cui abbiamo accennato. Dobbiamo però aggiungere che questa evenienza è molto rara; e che, anche allora, i fenomeni della paralisi generale si svolgono in sifilitici o con il concorso di gravi predisposizioni, di profondi patemi, di traumatismi, ecc.

Si possono considerare addirittura eccezionali i casi, in cui alla malaria spetti una grande, se non la sola, responsabilità nella genesi della paralisi generale.

Un caso, l'unico che sia a me noto, ne pubblica Marandon de Montyel.

Appendice.

Degenerazione amiloide.

Fin qui ci siamo occupati delle successioni morbose a carico di singoli organi. La degenerazione amiloide colpisce, come sempre, più organi insieme, ma nei malarici con predilezioni differenti che nelle altre malattie.

È forse quindi differente la patogenesi. Lo stafilococco piogeno, cui oggi da molti si attribuisce l'origine della degenerazione amiloide, non si rileva in alcun modo; nè sono evidenti speciali concause fuori che le grame condizioni di vita del soggetto, momento comune a tutte le degenerazioni amiloidi.

Fino a che non si dimostrerà l'intervento di fattori diretti di questa specie di degenerazione, siamo costretti a considerarla in questo capitolo.

I reperti degli anatomi patologi da Rokitansky, a Frerichs, a Marchiafava hanno dimostrato che questa successione morbosa è tutt'altro che rara nella malaria.

Si rinviene spesso nei cachettici. Anzi esiste una forma di cachessia acuta di cui si può mettere a base la degenerazione amiloide. Dopo parecchi accessi di febbre (generalmente gravi), i malarici diventano anemici intensamente, dispeptici, diarroici, anasarcatici. Muoiono rapidamente.

All'autopsia si rinviene nefrite con notevolissima degenerazione amiloide, la quale colpisce l'intestino, lo stomaco (spesso presenta ulcerazioni multiple) e la milza. Al contrario che in altre forme di degenerazione amiloide (Marchiafava), il fegato è colpito meno.

II.

Arcispedale di Santo Spirito in Sassia

Miopatia primitiva e deficienza mentale

per il dott. NICOLA SFORZA, aiuto medico negli Ospedali di Roma.

L'interesse col quale da qualche tempo si mostra di considerare la associazione delle più svariate forme di disturbi mentali, non solo colle affezioni primitive e progressive dei muscoli, ma in genere con tutte le lesioni del sistema nervoso centrale e periferico che importano un disturbo transitorio o permanente dell'apparato motore, ci spinge a rilevare l'importanza della questione, e a render noto, in appoggio a tale argomento, un caso clinico di qualche interesse.

Non crediamo di errare, affermando che qui la patologia nervosa ci rivela qualche cosa di più che un fatto occasionale e contingente. Essa da una parte ci dà la prova della esistenza di un rapporto indissolubile fra tutte le funzioni, motrici, sensitive, trofiche e psichiche che concorrono a costituire la complessa attività vitale; e dall'altra, colla guida di tal rapporto analogico, nel fenomeno clinico, ci dimostra talora la dipendenza dei fatti cinetici e psichici da un comune elemento patologico la cui localizzazione apparente fu spesso quella che determinò la costituzione di distinte sindromi cliniche.

Tale concetto è evidentemente preso come base dal Yoffroy in un suo recente lavoro nel quale cerca di interpretare, col rigore quasi di una legge fisiopatologica, l'associazione dei disturbi motori e dei disturbi mentali. Egli ricorda una sua precedente affermazione circa la natura della corea di Sidhenam, che egli qualificò nel 1893 malattia essenzialmente degenerativa, riducendo ad un unico significato i disturbi motori che ne costituiscono la fisionomia costante, e i disturbi psichici che non raramente li accompagnano. I coreici sono sempre degenerati; e sia che in alcuni venga colpito più l'apparato motore che le funzioni psichiche, sensitive e trofiche, o viceversa, il fattore morboso unico è la degenerazione.

Oggi, sintetizzando, egli mette a lato della corea del Sidhenam la corea di Huntington, la malattia dei tics, la malattia di Thomsen, di Parkinson, la tabe, la siringomielia, e le amiotrofie progressive, e considerando i disturbi mentali che in tali forme cliniche si associano ai caratteristici disordini motori come modalità diverse effettuali della degenerazione che ne costituisce la base, propone di riunirle sotto la denominazione di « gruppo di malattie muscolo-psichiche di origine concezionale o ereditaria, o *miopsichie.* »

Ci spiace però che il Yoffroy, citando i lavori di coloro che osservando casi di miopatie primitive sopratutto, si preoccuparono anche di menzionare la presenza di disturbi intellettuali nei loro malati, nomini solo di passaggio il nostro Vizioli, al quale spetta il merito di avere per primo insistito sulla grande importanza di tale associazione. In verità, dopo la prima ipotesi del Duchenne (de Boulogne) (1861) da lui più tardi (1868) abbandonata, che il tardo sviluppo delle facoltà intellettuali potesse rapportarsi « *allo stato patologico del cervello che produsse la paraplegia* » (nella paralisi pseudoipertrofica) vi furono osservazioni isolate (Benedikt, 1864) (Jules Simon, 1881) (P. Marie e Guinon, 1885) (Vestphal, 1886) di miopatie con sintomi di deficienza mentale. Ma furono osservazioni che rimasero senza eco, come indagini cliniche non illuminate dalla percezione dello stretto rapporto fra i due ordini di fatti osservati e dalla loro dipendenza da un comune fattore patogenetico. L'importante lavoro del Vizioli mise per primo in luce questo lato della questione.

Un interesse maggiore gli veniva conferito dal fatto che dietro l'autorità di Duchenne, che la scoperta della lesione muscolare nelle pseudoipertrofie e poi quella della lesione delle cellule nelle corna anteriori del midollo nelle atrofie mielopatiche avevano allontanato dal primitivo giusto concetto patogenetico, gli osservatori ormai non si preoccupavano d'altro all'infuori dello stabilire se la priorità dell'affezione dovesse ricercarsi nella fibra muscolare o nella cellula nervosa del midollo. Cosicchè l'affermare che la miopatia atrofica fosse bensì una manifestazione della malattia notevole per la costanza e l'importanza, ma non fosse tutta la malattia, significava schierarsi recisamente contro l'opinione dominante, con una tenace convinzione che per lungo tempo non fu favorita dal successo. Infatti del lavoro del Vizioli non si trovava cenno, fino a qualche anno fa, nè nelle più complete monografie cliniche, nè nei trattati scolastici più autorevoli. E tuttora, ad esempio, la scuola della Salpetrière, tenace prosecutrice dell'opera del maestro, si dichiara, nel dibattito, per la natura prettamente miopatica della pseudoipertrofia muscolare. Laonde, mentre si tende a cancellare i limiti convenzionali segnati fra le forme miopatiche e mielopatiche o neuritiche, riconoscendole come modalità cliniche di

una unica entità morbosa che colpisce e il neurone periferico e il muscolo, ci sembra doveroso tornare con insistenza ad affermare la vitalità del concetto del neuropatologo italiano, e portarvi il contributo della osservazione clinica.

* * *

Riepiloghiamo ora la storia obbiettiva del caso da noi illustrato.

Anamnesi. Fabrizi Luigi, di anni 15 da Roma. Il padre morì alla età di 40 anni, per una affezione (acuta?) al torace destro; pare non fosse dedito all'uso dell'alcool, nè fosse stato mai contagiato di malattie veneree o sifilitiche; soffriva però spesso di tosse e di dolori al torace destro, e la moglie lo qualifica per uomo molto *nervoso*. La madre non ha avuto malattie degne di nota; è affetta da strabismo convergente all'occhio sinistro. Non ha mai sofferto di convulsioni. Ha avuto quattro figli, dei quali uno è morto all'età di 13 mesi, di malattia non precisabile, ed un altro di sette giorni dopo la nascita, in un attacco convulsivo; di più ha avuto un aborto di sette mesi. Sono tuttora viventi un fratello ed una sorella del nostro soggetto, che sembra non abbiano mai sofferto di nulla, e siano di intelligenza normale. Il malato di cui ci occupiamo nacque a termine, con parto spontaneo, fu allattato con latte materno, ebbe la prima dentizione ad 8 o 9 mesi. Lo sviluppo del bambino si compiè con notevole ritardo, tanto che perdè abitualmente urine e feci fino all'età di 10 anni, non potè muovere i primi passi da solo che prima dell'età di quattro anni, ed anche nei successivi la deambulazione fu stentata ed incerta, tanto che incespicava e cadeva facilmente. Di più non cominciò a parlare che circa verso i due anni di età. Giunto all'età di otto anni la debolezza negli arti inferiori crebbe tanto che il fanciullo non potè più reggersi in piedi e rimase sempre in casa, o coricato, o seduto. All'età di nove anni ebbe una otite media purulenta destra della quale guarì lentamente. All'età di 11 anni fu assoggettato ad un atto operativo consistente in una tenotomia del semimembranoso e semitendinoso destri, e del tendine di Achille dello stesso lato, per la loro intensissima retrazione. La madre afferma che anche lo sviluppo intellettuale è stato scarsisssimo e tardo; di più il carattere era estremamente irritabile e violento. Da quattro anni è accolto nell'ospedale, dove le sue condizioni di salute si può dire siano rimaste stazionarie.

Esame obbiettivo. All'osservazione, l'aspetto esterno dell'infermo già fa notare alcune particolarità degne di rilievo.

Il cranio è piuttosto rotondeggiante, e guardato colla *norma verticalis* mostra una notevole plagiocefalia, con appiattimento del parietale destro e del lato fronto-parietale sinistro, in modo che sembra abbia subito una forte compressione dall'avanti all'indietro nel senso della diagonale sinistra; infatti questa misura cm. 17. 2, mentre la destra ne misura 19. 2. Anche la volta cranica si presenta irregolare nella sua curva, perchè tutta la metà sinistrà è sensibilmente più depressa della destra.

Colla *norma lateralis* si rileva che la fronte è ampia, con bozze, a tipo idrocefalico. L'occipite è spianato; la mandibola grande; modico il prognatismo facciale. Lieve clinocefalia (presenza di una depressione anulare lungo la regione coronaria). La faccia è ovoidale; gli zigomi sporgenti. Bene appariscente è il grado non piccolo di plagioprosopia. Il labbro inferiore è piuttosto grosso e sporgente.

Le orecchie sono asimmetriche per forma ed impianto. La destra è

impiantata più avanti della sinistra. Ambedue sono ad ansa, ma tale deformazione è maggiore nella destra, che ha anche la conca più ampia, e il lobulo di Darwin più accentuato, ed è più lunga (destra = mm. 65; sinistra = mm. 60).

Capelli castano-scuri, ad impianto regolare, lisci, con vortice centrale unico.

Circonferenza totale del capo mm. 562. Diametro antero-posteriore mm. 184. Diametro trasverso massimo mm. 162. Diametro frontale minimo mm. 124. Curva fronto-occipitale mm. 345. Curva bisauricolare mm. 355. Lunghezza totale del viso mm. 175. Diametro bigoniaco mm. 120. Diametro bizigomatico mm. 110. *Indice cefalico mm. 88.*

Il naso è diritto con pinne piuttosto divaricate; le iridi castano-scure. Esiste bene appariscente strabismo convergente del bulbo oculare destro. Le arcate mandibolari portano denti sani con margine seghettato; sopra il canino destro superiore si nota un dente soprannumerario; ambedue i canini inferiori hanno una cuspide centrale sul margine. Diastemi scarsi. Volta palatina piuttosto profonda.

Una rapida ispezione dello scheletro del corpo ci permetterà di rilevare altre interessanti anomalie.

Il torace è quello che forse le dimostra più evidenti; anzitutto esso si presenta schiacciato, come avesse subìto una notevole compressione nel senso del diametro antero-posteriore, per cui la direzione delle coste è più obliqua che normalmente. Le papille mammarie non si trovano ad uguale distanza dalla linea mediana sternale; la sinistra infatti ne dista mm. 95, la destra solo 85. Di più la linea mediana toracica non corrisponde più all'asse del corpo; tutto il torace sembra spinto verso un lato (*dejettement lateral* dei francesi) che nel nostro caso è il sinistro. Il perimetro toracico misura cm. 73; ma le due semicurve laterali, prendendo come punti di ritrovo le apofisi spinose vertebrali e la mediana sternale, all'altezza della mammillare trasversa, hanno lunghezze diverse, misurando la destra cm. 35. 5 e la sinistra cm. 37. 5; il che si deve mettere in conto oltre che dello spostamento laterale anche di una minore effettiva capacità toracica a destra. La colonna vertebrale è lievemente scoliotica con convessità a sinistra. Le scapole si presentano alate. Una modica lordosi lombare completa le anomalie dello scheletro del tronco.

Il malato giace abitualmente seduto sul letto, colle gambe leggermente flesse sulle coscie e queste sul bacino. L'arto inferiore destro è ruotato alquanto all'esterno, il sinistro alquanto all'interno; i piedi presentano un atteggiamento varo-equino notevolissimo, e quasi invincibile. La flessione delle gambe sulle coscie si riduce passivamente solo in parte a causa di retrazioni fibro-tendinee alla regione poplitea. Le regioni delle sure appaiono alquanto aumentate di volume relativamente alla notevole atrofia delle coscie; però, palpandole, se ne avverte bene la flaccidità estrema, per nulla paragonabile alla consistenza che avrebbero masse muscolari normali.

Sulla grave riduzione di volume delle coscie spiccano i glutei, conservanti ancora la forma rotondeggiante, ma la consistenza ne è molle, pastosa, simile a quella dei muscoli surali. Quasi scomparsa è la porzione inferiore dei grandi pettorali, meglio conservati nei loro fasci clavicolari; assottigliati i deltoidi, i cucullari, i romboidi, (donde la *scapula alata*). Flaccidi e atrofici sono i muscoli del braccio, e meno quelli dell'avambraccio e della mano, che non mostra alcuna speciale deformazione. Lo stesso si dica di tutti i muscoli del dorso.

Alla esplorazione mono e binoculare tutti i movimenti dei globi oculari sono possibili e completi, meno quelli laterali esterni dell'occhio sinistro, che non si fanno totalmente, nella visione monoculare. Tutti i movimenti dei muscoli innervati dal faciale superiore ed inferiore sono completi. Alquanto limitati sono invece quelli del collo.

Negli arti superiori tutti i movimenti passivi si compiono fino ai limiti estremi; le articolazioni scapolo-omerali sembrano anzi snodate, tanto estrema è la loro mobilità. Quando le braccia vengono allontanate dal torace, le scapole seguono l'arto nella sua escursione, lasciando fra esse e la parete toracica uno spazio in cui si possono agevolmente insinuare le dita. L'elevazione degli arti in avanti e sui lati, è possibile solo fino a livello degli occhi; ed anche incompleta è l'adduzione e la rotazione esterna ed interna; nella mano i vari movimenti sono quasi tutti ben conservati, salvo una lieve limitazione dell' opposizione del pollice col quinto dito.

Passivamente, negli arti inferiori, sono appena accennate le escursioni delle coscie sul bacino, è impossibile oltre l'angolo retto l'estensione della gamba sulla coscia. Limitatissimi appaiono i movimenti passivi del piede, specie la flessione dorsale e l'abduzione. Attivamente, il malato non può assolutamente muovere le coscie sul bacino, e solo parzialmente può flettere ed estendere le gambe; minore è la limitazione nei movimenti attivi dei piedi, specie per quel che riguarda la flessione plantare e l'abduzione.

I riflessi tendinei sono aboliti; deboli i plantari, vivaci gli addominali. La sensibilità generale e specifica appare normale. Le reazioni elettriche sono indebolite; non esiste inversione della formula.

Stato psichico. — Le indagini sulle condizioni obbiettive della sensibilità ci hanno mostrato ad evidenza quanto sia scarso il potere attentivo del nostro malato, labilità che si porta ugualmente su tutti i diversi ordini di sensazioni. La memoria invece si mantiene abbastanza buona, per quanto egli non ricordi abbastanza precisameute le particolarità non molto lontane della sua esistenza, quali abbiamo raccolte dalla bocca della madre. È alquanto pauroso, ed afferma che non potrebbe dormir solo. Sino da bambino, e tuttora presentemente, va soggetto, senza alcuna ragione, a violente esplosioni di collera. Durante il soggiorno all'ospedale, per lievissime cause, si adira fino a lanciare tutto ciò che gli capita sotto mano, e dopo queste sue crisi si chiude in un mutismo ostinato. Del resto l'umore abituale è indifferente, raramente depresso, e non è stato mai visto piangere. È analfabeta, dice di saper contare fino a cento, ma effettivamente non riesce, come non sa compiere che addizioni di due sole cifre, e non sempre senza errori. La mimica è poverissima. Quanto al linguaggio, parla a frasi brevi, senza connessione; ma non si notano irregolarità di pronunzia.

Riassunto: *Trococefalia, clinocefalia, plagiocefalia e plagioprosopia — Anomalie auricolari e dentarie — Deformazioni vertebrali e toraciche — Atrofia di tutti i muscoli del corpo — Pseudoipertrofia dei muscoli della sura e dei glutei — Deficienza mentale.*

***

Ci preme illustrare brevemente le particolarità presentate dal nostro malato.

Fermiamoci anzitutto sulle anomalie dello scheletro cranico. Già Du-

chenne fuggevolmente, Semmola, Moebius, Friedreich, Gradenigo, Bernhardt, Borsari e Vizioli avevano messo in rilievo la presenza di asimmetrie ed anomalie craniche nelle miopatie primitive, alcuni ritenendola un fatto accidentale, altri utilizzandola come prova dell'affermata origine centrale delle miopatie stesse. Nelle più recenti pubblicazioni sull'argomento, queste ricerche vanno assumendo maggiore interesse. Marie ed Onanoff, descrivendo le deformazioni del cranio dei miopatici, e specialmente una per la quale esso assume l'aspetto di uno sferoide appiattito posteriormente, pensano debba trattarsi qui di una speciale osteomalacia sotto l'immediata dipendenza dell'affezione miopatica. Ora, qualunque ne sia la natura, il rapporto è indiscutibile, e il nostro caso ne è un'altra prova. L'occipite notevolmente spianato, la plagiocefalia di grado piuttosto elevato, insieme alla depressione anulare della regione coronaria, l'evidente asimmetria del cranio facciale, la non comune brachicefalia (indice cefalico = 88), ne fanno anzi un ricco e probativo esempio (vedi fig. 1).

Fig. 1.

Ma più importanti sono le irregolarità dello scheletro del tronco. L'appiattimento del torace nel senso antero-posteriore, già notato da Guinon e Souques, che misero in rilievo anche il cambiamento di direzione subìto dall'asse delle papille mammarie, le quali invece di guardare all'infuori guardano direttamente in avanti, anche per infossamento dello sterno all'indentro, nel nostro caso si accompagna ad un'altra notevole anomalia. Tutta la gabbia toracica sembra spinta verso sinistra, come se il torace avesse girato intorno ad un asse antero-posteriore; ne consegue che l'asse longitudinale del corpo non coincide più colla linea mediana dello sterno. Pure gli organi contenuti nel torace non ne hanno subìta alcuna influenza (vedi fig. 2).

Si debbono mettere queste anomalie di configurazione dello scheletro in conto di una azione meccanica, come dice Grasset, che ne invoca a spiegazione il prolungato decubito laterale, fattore in questi infermi anche delle asimmetrie craniche, secondo altri? Non crediamo. Il malato è immobilizzato, relativamente, è vero, da parecchi anni, e questo potrebbe sembrare un elemento di presunzione in favore della influenza della azione meccanica; ma la presenza di queste stesse alterazioni scheletriche in miopatici non confinati a letto, ci fa allontanare da questo concetto. D'altra parte l'età del soggetto, e l'assenza delle comuni alterazioni specifiche del rachitismo, ci induce ad escludere anche questa seconda causa. Riteniamo perciò che esse deformazioni abbiano il valore di

vere e proprie stimmate somatiche di degenerazione, che trovano il loro correlativo psichico nella innegabile deficienza delle condizioni mentali di questo infermo.

Entriamo così pienamente nel concetto difeso con tanta tenacia dal Vizioli, che oggi si avvia a divenire opinione accettata da tutti; essere cioè le miopatie primitive in diretta dipendenza di alterazioni dei centri nervosi, consistenti con tutta probabilità in incompleto sviluppo degli

Fig. 2.

elementi regolatori della nutrizione della fibra muscolare (trofoneurosi di Erb?).

Una questione recentemente dibattuta in Germania e altrove, a proposito del rapporto fra le cerebropatie infantili e l'atrofia muscolare, ha gettato nuova luce sull'argomento sopra accennato.

Esistono forme di paralisi cerebrali infantili, in cui si può avere atrofia muscolare, insieme alla presenza di disturbi della intelligenza. Freud ritiene che si debbano ascrivere con sicurezza fra le paralisi cerebrali infantili quelle forme cliniche che decorrono col quadro di una amiotrofia generalizzata, e si associano ad idiozia, imbecillità, ecc. Col-

lier afferma che non si può negare l'esistenza di rapporti fra le diplegie spastiche e le miopatie. Nella sindrome di Little, in secondo tempo, e non troppo tardivamente, si verificano anche fatti notevoli di atrofia muscolare. Non sono adunque pochi, a tutt'oggi, gli argomenti acquisiti in sostegno di un concetto unificatore. Non è illogico quindi pensare che tale comunanza di elementi fra quelle sindromi cliniche, le quali per unanime consenso si debbono a lesione centrale determinante un arresto di sviluppo nel sistema motore cortico-spinale, e quelle altre che ci appaiono col quadro di amiotrofie progressive, possa far loro riconoscere una comune origine cerebrale, e che sia solo la varia localizzazione del processo (nel primo caso nei centri motori, nel secondo nei cosiddetti centri trofici muscolari) quella che determini la diversità del quadro clinico.

*
* *

Nel nostro caso, ad onta che manchi del tutto il carattere familiare dell'affezione, non crediamo di aevr ragione per negare alla malattia il carattere di una pura affezione miopatica. L'atrofia muscolare, l'età in cui si è sviluppata, il decorso del processo, l'assoluta mancanza di tremori fibrillari, lo speciale aspetto delle sure e dei glutei, i caratteri elettro-diagnostici, tutto contribuisce ad indirizzare il concetto diagnostico verso una miopatia progressiva, rispettivamente di tipo pseudoipertrofico. Quanto alla assenza della familiarità ci riferiamo alle parole di Yoffroy, che, illustrando un caso di miopatia con difetto mentale, in cui mancava il carattere familiare, affermava che molte volte noi non troviamo in queste malattie antecedenti che dimostrino tare indiscutibili; quindi vi deve essere sempre un malato che apre la serie. In ogni modo non crederemmo di allontanarci dal vero affermando che con probabilità esiste a carico dell'infermo un forte sospetto di eredità tubercolare.

Concludendo, la pubblicazione di questo caso clinico ci è parsa utile, per la ricchezza delle stimmate antropologiche di degenerazione presentata dall'infermo, e per l'associazione della amiotrofia coi segni di debolezza mentale; il che ne faceva, per noi, un tipico esempio probativo di quel concetto patogenetico che riconosce a base delle miopatie primitive una alterazione del sistema nervoso centrale.

Roma, agosto 1904.

III.

MANICOMIO DI S. MARIA DELLA PIETÀ DI ROMA

Peculiare reperto istopatologico in un demente paralitico

Dott. FRANCESCO GIANNULI.

Fra i numerosi infermi con sindromi di paralisi progressiva esistenti nel reparto del manicomio di Roma, affidato alla mia cura, la mia attenzione fu costantemente portata su uno d'essi, che presentò un andamento cronicissimo della malattia. Io cercai di seguire il malato in tutta la sua evoluzione morbosa, ed ebbi la fortuna di poter presenziare l'autopsia e di fare l'esame macroscopico e quello microscopico del cervello.

Dirò per sommi capi le notizie riguardanti i precedenti morbosi del soggetto, le più salienti modalità nosografiche, il reperto dell'esame necroscopico.

La malattia s'iniziò all'età di 45 anni in un gioielliere molto abile nella sua arte, il quale non contrasse mai malattie veneree e sifilitiche, nè fece abuso di liquori.

Negativa risultò la ricerca di labe gentilizia in linea diretta e collaterale rispetto a neuropatia o psicosi. Fu fortunato nella sua professione, guadagnò molto denaro, che sciupò con grande leggerezza. Nell'insieme della condotta si rivelò fondamentalmente un *caratteristico* con tendenze genialoidi. La malattia psichica s'iniziò nel 1893, qualche anno prima della data del suo ingresso al manicomio. Durante la sua permanenza all'Istituto, andò soggetto ripetutamente ad affezioni pneumoniche acute che superò sempre felicemente.

Non si notarono in lui deviazioni morfologiche somatiche, bensì uno sviluppo piuttosto esuberante nell'ampiezza del cranio.

L'esame degli organi interni, se ne eccettui qualche sintomo rivelatore di ateromasia dei grossi vasi, fu per gli altri organi negativo. L'esame neurologico praticato all'epoca del suo ingresso, fece rilevare tutto il corteo di sintomi che suole accompagnare le demenze paralitiche, quindi: paresi iridee alla luce, anisocoria, tremori diffusi, deficienza nei territori di distribuzione de' faciali, riflessi vivaci, ipocinesie generali, disturbi nella minzione e nella defecazione, disartrie, disgrafie, ecc.

Dal punto di vista psichico, nei primi tempi era dominato da una tonalità sentimentale depressa, scarsa la eiezione vuoi psichica che motoria, rispondeva stentatamente alle domande, si atteneva rigidamente al contenuto di esse. Qua e là nei suoi discorsi si notò qualche idea di autocolpa; così si accusava di essere colpevole d'un furto di 15,000 lire e si disperava perchè convinto che nessun sacerdote avesse facoltà di assolverlo da tale peccato. Un evidente dissociamento si notò ne' processi

evocativi, ditalchè la evocazione di dati e fatti riferentisi alle più recenti acquisizioni era per lo più falsata, quindi appariva disorientato rispetto al tempo e rispetto ai rapporti attuali fra lui e l'ambiente esterno. A volte a volte allucinazioni contingenti a contenuto ora favorevole all'Io, ora ad esso ostile, alimentavano idee deliranti di peccato, senza obbiettivizzazione al mondo esteriore. La condotta era atassica, subordinata, per lo più, agli stimoli morbosi attuali ripercotentisi sulla coscienza.

In tali condizioni psichiche e somatiche versò l'infermo per circa un anno successivamente; restando immutati i sintomi somatici, si riordinarono i disorientamenti psichici, furono adeguatamente corrette le idee deliranti, l'evocazione de' ricordi remoti e recenti della sua vita, si rese quanto mai corretta. Manifestò tendenza alla vita libera sociale, per la quale spesso redigeva molte assennate domande per iscritto. Tale periodo di remissione de' fenomeni psichici, durò circa 10 mesi, in seguito si manifestarono ictus epilettiformi ripetuti con stati deliranti prae-e post-accessuali, ictus afasici con emiparesi transitorie.

Le note psicologiche del delirio che ne seguì, le variazioni dell'umore sempre più marcate, mettevano più in evidenza la natura demenziale di esse. Si continuò a notare, invero, l'impronta malinconica a tutto il quadro morboso; ma le idee deliranti acquistarono il carattere di tale enormità, da arrivare fino al delirio netto di negazione; infatti asseriva di essere morto da circa 500 anni; di essere nella seconda vita e probabilmente nell'inferno. Spesso diceva di non avere più occhi, di avere uno stomaco diverso dagli altri uomini, ecc. ecc. La caratteristica demenziale altresì si rilevava dalla mobilità di tali concezioni deliranti, inquanto che molto facilmente da tali idee di miseria e di negazione, con reazione malinconica dell'umore, egli passava ad esaltare i suoi amori immaginari con una suora dell'Istituto alla quale scriveva continuamente lettere ricolme d'espressioni enfatiche. Goffamente manierato era il suo modo d'esprimersi, manierato e puerile appariva nel portamento. A tali stati si alternavano periodi confusionali allucinatori gravi, con impulsi motori e tendenza ostinata al suicidio, con esplicazione di tentativi qualche volta assolutamente pericolosi.

Ma oltre a deliri di negazione e deliri erotici, si alternavano con i periodi confusionali allucinatori deliri vaghi persecutori; ora d'indole famigliare, ora sociale, accompagnati da scariche grafomaniche, spesso da ipermnesie riferentisi a minuti dettagli storici della sua vita passata, che coordinati unilateralmente al nucleo delirante persecutorio, riuscivano a tenerlo in uno stato di precaria stabilità, inquantochè la riviviscenza di date e fatti così minuta; senza la cernita in coordinazione all'interpretazione paranoicale psicologica della mente, impediva a lui una vasta, larga e robusta sistemazione delirante. Trascorsi parecchi mesi di tale fase acuta della malattia, cominciò l'infermo di bel nuovo a riordinarsi nelle sfere psichiche e si riebbe dal deperimento organico nel quale era caduto.

Questa volta però il periodo di remissione fu così netto, il riordinamento psichico così completo, che se sintomi somatici immodificabilmente permanenti e una certa ipermnesia residuante non mi avessero rivelato la persistenza della malattia, si sarebbe facilmente caduti in errore, infirmando il primitivo concetto diagnostico. L'infermo fu dimesso dal manicomio e trascorse quasi un anno in seno alla famiglia. Ricondottovi, si iniziò, per così dire, il periodo catastrofico dell'evoluzione della malattia psichica. Erano già trascorsi più di sei anni dall'inizio della forma morbosa, ne visse

altri quattro, presentando nosograficamente la progressione di tutti i sintomi somatici, notati ne' primi esami e un progressivo dissolvimento della personalità, rilevantesi con abnormità del contegno aventi impronta specifica del periodo involutivo di una qualsiasi forma cronica delle malattie della mente. Si presentarono in quest'ultima e prolungata fase gli stati confusionali esposti avanti accompagnati ora da reazione nettamente malinconica, ora da eccitamenti, da gravi agitazioni psicomotrici. A volte facevano capolino stati euforici con deliri corrispondenti di grandezza; ma nell'avvicendarsi di stati psicopatici così diversi per attributi e per contenuto, ne' periodi di tregua spuntavano fuori l'esibizionismo, l'omosessualità attiva e passiva, il collettivismo, azioni le più paradossali (bere le orine, ungersi con le proprie deiezioni), espressioni di stati confusionali acuti, queste ultime, che rivelavano condizioni abnormi di circolo su processi corticali cronici. Negli ultimi anni inoltre, le allucinazioni che in genere erano state prevalentemente contingenti, episodiche, si elevarono a tale importanza nella frequenza, nella variabilità del contenuto, nella pluralità de' centri corticali di origine, da dominare tutta la scena della forma psichica: di talchè l'infermo in tutte le sue manifestazioni, appariva un puro demente. La mente del soggetto andava per lo più vagando dietro le proiezioni esteriori del proprio contenuto psichico dissociato, senza che la coscienza fosse menomamente impressionata dalla paradossalità delle azioni, dai turbati rapporti fra l'individuo e l'ambiente esterno. Non si notarono più i delirî neppure sotto forma episodica, bensì si ebbero frammenti mnemonici di concezioni deliranti pregresse, in completo disaccordo con gli stimoli psichici esteriori e scaricantisi, come proiezione psichica puramente formale, sotto l'influenza della irrorazione più o meno uniforme del circolo cerebrale. Divenne a preferenza una personalità spinale: essendo venuto meno ogni freno agli istinti, diventò voracissimo oltre ogni dire, sfrenato masturbatore.

Una particolarità non comune in paralitici e che si notò nel soggetto, furono i persistenti sintomi d'irritazione spinale che si manifestarono in lui perfino pochi giorni prima della morte; cioè persistenti ed ostinate erezioni che si protraevano per intere giornate di seguito. Negli ultimi tempi si resero altresì frequenti gli accessi epilettiformi ed apoplettiformi che furono piuttosto rari nell'evoluzione della malattia ed in uno stato di attacchi susseguentisi perdè la vita dopo 10 anni di malattia. Non si notarono nell'infermo que' disturbi trofici tanto frequenti nei paralitici, non si determinarono decubiti; mancò inoltre quello stato marantico che suole chiudere il quadro morboso della paralisi, mancò quel prosciugamento generale di tutto l'organismo, quello stato di contrattura che invade tutti gli organi aggomitolando le membra al tronco irrigidito.

A parte le leggiere varianti cliniche, da me notate, mi colpì principalmente la durata così protratta della malattia e volli studiarne il reperto necroscopico per trovarne le ragioni.

All'esame del cervello praticato insieme all'anatomo-patologo dell'Istituto (prof. Mingazzini) si ebbe il seguente reperto:

Ispessimento notevole delle ossa craniche. La dura normale, la pia leggermente edematosa, si distacca con facilità dai giri cerebrali senza lasciare decorticazioni di sorta. Giri normali per conformazione e notevolmente diminuiti di volume, la superficie esterna è zigrinata, i solchi aumentati di profondità. L'atrofia è uniforme; su tutto il mantello cerebrale non vi sono differenze ne' diversi lobi. I solchi aumentati di profondità. Praticando tagli orizzontali attraverso gli emisferi si trovano i

ventricoli cerebrali non molto dilatati e ripieni di una quantità discreta di liquido.

La sostanza grigia corticale è dovunque notevolmente assottigliata. La sostanza grigia dei gangli del tronco ha un colorito piuttosto pallido.

Le arterie cerebrali apparentemente normali.

Cuore di peso e volume normale, sufficienti le valvole, aorta anelastica, qualche placca ateromatica lungo l'aorta discendente. Il polmone sinistro aumentato di peso e volume in particolar modo nel lobo superiore; la superficie di sezione ha un colorito giallastro sporco, ed alla pressione fuoriesce un liquido torbido privo di aria. Il lobo inferiore notevolmente edematoso. Fegato congesto. Milza di peso e colorito normale facile a spappolarsi sotto la pressione delle dita.

Reni di volume normale, la capsula non ispessita, si distacca con facilità, la superficie esterna dei reni è alquanto scabra, al taglio la sostanza corticale in alcuni punti assottigliata, però in genere essa si differenzia bene da quella midollare. Negativo l'esame degli altri organi interni.

Reperto microscopico. — Sono stati fatti molteplici preparati col metodo Nissl di giri appartenenti ai diversi lobi cerebrali. Non avendo constatato differenze notevoli nel reperto, rispetto all'ubicazione dei giri, riferirò in complesso i risultati che sono comuni a tutta la corteccia del mantello.

Stratificazione delle cellule nervose piuttosto regolare la forma del corpo di esse in genere è mantenuta; quasi non si riescono a vedere i prolungamenti compreso quello apicale. In genere si presentano poco colorate. I corpi di Nissl sono poco visibili per lo più si dispongono perifericamente al corpo cellulare in modo da apparire alla periferia, come una corona moniliforme. I nuclei sono visibili distintamente e colorati con intensità. In genere sono spostati verso la periferia del corpo cellulare.

Rispetto alle parti degli elementi della glia visibili con questo metodo di colorazione non si nota alcun aumento di essi, nè diminuzione.

Alle sezioni vasali, sia quelle che si presentano traversalmente al lume, sia longitudinalmente, non si notano spazi perivascolari nè infiltrazioni di elementi cellulari. Non si riscontra nessun elemento che possa lontanamente ricordare le cellule plasmatiche di Marschalskò.

Per quante ricerche abbia fatto nei preparati non m'è riuscito di trovare le « Stäbchenzellen » di Nissl.

Dall'esposizione della sintomatologia io nulla ho rilevato che avesse potuto guidarmi clinicamente alle sorprese diagnostiche che mi si rivelarono al tavolo anatomico. Sono stati notati, è vero, fatti alquanto rari nel nosografismo più comune della demenza paralitica, rarità però che non potevano essere elevate a tale importanza da distruggere il significato dei solenni sintomi somatici. In vero la tonalità squisitamente malinconica che dominò la scena psichica, la ostinata tendenza al suicidio, con tentativi ben diretti di esecuzione, le folate di ipermnesie rilevatesi a più riprese, i lunghi periodi intervallari di riordinamenti psichici, la rarità degli ictus mantenutasi per uno spazio di tempo dell'evoluzione morbosa della malattia, la persistenza di un nucleo delirante a carattere paranoicale costituente la base sulla quale si edificavano concezioni deliranti episodiche,

la grafomania del paranoico classico che preannunziava i riordinamenti psichici, gli stati confusionali così intensi quali si riscontrano nelle forme acute classiche, furono fatti, che mi tennero spesse volte perplesso nel diagnostico per la loro rarità nelle comuni forme di demenza paralitica, ma non poterono mai riuscire a dissuadere me e molti illustri colleghi che esaminarono il malato ad accettare un concetto diagnostico differente da quello da me emesso.

Nè inopportunamente ho classificato tali fatti fra le rarità delle sintomatologie paralitiche poichè sia la mia personale espèrienza, sia gli studi più recenti e le statistiche riportate da autori tedeschi quali ad esempio quelli del Behr (1) confermano ciò che da Angiolella (2) e Mendel (3) per i primi fu osservato, cioè che la demenza paralitica si sia andata negli ultimi tempi modificando. Mendel notò infatti che la forma demente della demenza paralitica è accresciuta a Berlino quasi del doppio mentre quella agitata è discesa nelle medesime proporzioni. Rarissime sono le forme malinconiche, meno rare le sindromi cliniche con delirio astoso. Nel manicomio di Roma, non erro se oso affermare che nei due terzi dei casi di paralitici si osserva la forma demente con un carattere generale di apatia, con invadenza rapidamente progressiva di sintomi, con dissoluzione enorme della mente, con sfacelo somato-psichico così solenne, da assumere l'aspetto di vere forme cachettiche. In tali malati frequentissimi sono gli ictus, progressivamente galoppanti le acinesie degli arti, di tal che, dopo qualche anno dall'inizio della malattia si riducono a letto. Qui i disturbi trofici, che malgrado la migliorate condizioni di assistenza, di igiene e di cura, s'impongono con la loro persistenza e la loro precocità, sono l'espressione d'una forma altamente dissolutiva, che conduce rapidamente a morte il paziente. Vere rarità sono i periodi di remissione in questa sorta di forme morbose, periodi che, per lo passato, costituivano vere tappe di lucidi intervalli, sui quali si occuparono i medici forensi.

In questa varietà morbosa, il delirio non ha la forza di organizzarsi, la mente rimane in una passività reattiva generale, in un indifferente abbandono. Tanto più dissolutive si manifestano, quanto più colpiscono le età meno mature che ora pare siano le più preferite.

Tutto quello che brevemente ho esposto sull'aspetto clinico più comune delle paralisi, al giorno d'oggi, mi fu confermato oltre che dalla mia personale esperienza, da alcune ricerche che io iniziai ne' paralitici morti nell'ultimo decennio al manicomio di Roma, stimolato da' lavori del Näcke (4) fatti sulla paralisi allo scopo di poter scoprire cangiamenti delle alterazioni anatomiche nei reperti necroscopici, capaci di poter spiegare, da tal punto di vista, le evidenti modificazioni subite nel nosografismo delle para-

lisi negli ultimi decenni. Non potei proseguire le ricerche in quanto che mi venivano meno i punti di raffronto col passato, non avendo il nostro Istituto la fortuna di contare parecchi decenni di vita scientifica come quelli di Germania e come qualcuno della nostra alta Italia.

Indubbiamente la caratteristica del delirio malinconico, i deliri paranoici a sistemazione spuria sono diventati rarità e ancora più rara è l'evenienza della forma prevalentemente agitata; non inopportunamente, quindi, dissi dal principio, che mi colpiva nell'aspetto clinico, la qualità, la natura, l'intensità del delirio, in una parola, tutto l'insieme del quadro clinico.

L'influenza dissolutiva della malattia inoltre si riverbera naturalmente sulla durata di essa, di tal che, ancora qui a Roma la durata media del decorso supera di 2-3 mesi i 3 anni, e ciò secondo me non stà in rapporto con i processi ipostatici polmonari, con gli assorbimenti settici dei decubiti ; ma bensì deve riferirsi alla gravità degli accessi apoplettiformi ed epilettiformi che indubbiamente sono in relazione con una peculiarità di processo anatomo-patologico cerebrale.

Se si paragoni questa media con la durata di 10 anni avuta dalla malattia nel malato che è oggetto di queste brevi osservazioni, facilmente si potrà spiegare come fosse stata giustamente intensificata su di lui la mia curiosità, presentando l'aspetto e la durata della malattia deviazioni patenti da quelle forme di paralisi che formano la massa nella popolazione de' paralitici dei manicomi.

Si sarebbe potuto pensare alle forme di demenze presenili, però contro questa concezione diagnostica stava l'età del soggetto; d'altra parte da simile interpretazione mi tien lontano attualmente il reperto microscopico della corteccia, nella quale non si sono riscontrate cellule fortemente alterate, nè si sono scoperte traccie di degenerazione pigmentaria del protoplasma, reperto molto frequente e caratteristico delle demenze senili. Così pure il criterio dell'età mi tenne lontano dall'ipotesi diagnostica di una forma di demenza senile con paralisi progressiva quadro clinico delineato molto bene dallo Scküle e la di cui esistenza potei nella mia pratica manicomiale controllare in maniera indiscussa. Il reperto anatomico altresì ha convalidato la giustezza di tal esclusione diagnostica, in quanto che i caratteri della demenza paralitica non sono stati per nulla riscontrati, nè l'atrofia corticale era molto manifesta, quale suole riscontrarsi nelle demenze senili.

Nel soggetto si ebbero in breve nosograficamente periodi d'evoluzione, di stato e di involuzione della malattia psichica, di tal che, se stigmate demenziali costanti non avessero accompagnato tali fasi, si sarebbe rassomigliato il nosografismo a quello delle forme deliranti croniche. Aggiungo

altresì che se una serie di accessi epilettiformi gravi, non avesse troncata l'esistenza del soggetto, noi avremmo potuto avere un decorso ancora più prolungato, se si rifletta alle buone condizioni nelle quali furono trovati gli organi interni, all'assenza di lesioni letali nella massa cerebrale.

L'autopsia fin dall'esame macroscopico mi serbò sorprese anche maggiori; essa da una parte mi spiegò, vuoi le modalità cliniche notate, vuoi la durata della malattia; ma fu in evidente contrasto con il concetto della demenza paralitica che scaturiva indiscusso dall'esame minuto e sottile di tutta la sintomatologia somatica e psichica; tale stridente contrasto che dopo gli studi moderni del Nissl (5) sui cervelli de' paralitici, acquista importanza indiscussa, è stato lo scopo vero e precipuo che m'indusse alla pubblicazione di queste brevi osservazioni.

Il nosografismo più comune della paralisi dunque, non è quello che soleva riscontrarsi 20 anni or sono, ciò è stato provato dall'esperienza di clinici provetti, da numerosi dati statistici. Col Nissl, nuovi orizzonti sonosi dischiusi nell'anatomia patologica delle paralisi ed io amo fermarmi su questo punto, poichè me ne offre il destro il reperto negativo, microscopico del cervello del paziente. Credo però dapprima accennare alle conclusioni del Näcke desunte da una statistica di circa 400 reperti di paralitici in Germania; successivamente farò delle osservazioni sommarie dalla rivista che ho fatto su altrettanti reperti di paralitici sezionati al manicomio di Roma per ricavare dati di raffronti anatomici come base di limitazione a date forme di demenze paralitiche che secondo me, vanno elevandosi a sottoclassi nella grande famiglia delle paralisi.

Poche varianti rilevò il Näcke nello studio anatomo-macroscopico a spiegazione delle varianti nel nosografismo. Rilevò che per lo passato in Germania si notava con maggiore frequenza la pachimeningite emorragica con neoformazione di membrane; attualmente non si notano che lievi ispessimenti nella dura. Rilevò altresì la frequenza dell'ateromasia vasale associantesi alla meningo-encefalite cronica. L'autore nel suo lavoro inoltre si dà a tracciare parecchie idee generiche quali punti di orientamento a studi successivi da farsi per illuminare l'essenza e la patogenesi del processo morboso.

Io, come ho detto, ebbi l'opportunità d'osservare una serie di reperti macroscopici risultanti dal protocollo del manicomio, degli ultimi 10 anni; dall'insieme dei casi mi son potuto convincere di due dati importanti e di altri che hanno bisogno di ulteriori conferme. A me è stato dato di osservare, con un rapporto quasi costante, che nella paralisi, con sifilide la forma prevalente di reperto era la meningo-encefalite con aderenze molto marcate della pia con decorticazioni più o meno profonde, con una prevalente caratteristica di localizzazione nell'intensità del processo morboso.

In tali forme cioè non troviamo una meningo-encefalite diffusa equabilmente sulla corteccia; ma bensì vi sono differenze notevolissime quantitative del processo, fra i diversi lobi, fra le differenti circonvoluzioni, di modo che l'aspetto delle circonvoluzioni, la profondità dei solchi è diversissima su tutto il mantello e nei differenti lobi. Quasi mai o molto raramente si trova associata a tali gruppi l'ateromasia vasale, l'idrope ventricolare è per lo più discreta ed accompagnata da ependimite granulosa.

V'ha un altro gruppo nella etiologia del quale figura l'alcool, gruppo assai meno numeroso del primo, che comprende quasi il 61 °/₀ dei paralitici, nel quale prevale l'atrofia della corteccia con lievissima partecipazione della meninge, la quale per lo più non si presenta aderente, lasciandosi distaccare con maggior facilità. La distribuzione quantitativa del processo è uniforme su tutta la superficie del mantello, con molta frequenza si osserva l'aderenza della meninge e l'ispessimento di essa in corrispondenza del margine del mantello che limita la gran falce. Non sono rare le pachimeningiti emorragiche, non mancano quasi mai le ateromasie dei vasi cerebrali. In questo secondo gruppo è meno abbondante l'idrope ventricolare e piuttosto rara la presenza della ependimite. La diminuzione di peso della massa cerebrale, non presenta nell'una e nell'altra forma grandi oscillazioni; ma se si considera che le paralisi del secondo gruppo hanno andamento clinico più protratto e che le altre hanno decorso più rapido, rivelantisi con il quadro clinico altamente dissolutivo, innanzi esposto, si può facilmente intuire che il processo anatomo-istologico nel 1° gruppo è molto più attivo, che in quelle appartenenti alla 2ª categoria. Mi è stato dato di notare inoltre che l'abbondante idrope ventricolare causa di più o meno aumentata pressione endocranica e di appiattimento del mantello cerebrale spiega, moltissime volte, l'andamento agitato del nosografismo clinico. Tale osservazione oltre che da mie personali osservazioni, mi è stata confermata dall'esame della serie di necroscopie che presi ad esaminare.

Questi due gruppi sono i punti nodali, i rappresentanti dei tipi fondamentali della paralisi, la prima classe s'individualizza per il processo meningitico, la seconda ha a fondamento le atrofie corticali con arteriosclerosi. Vi è in entrambe queste categorie il reperto istologico notato dal Nissl? L'esame accurato anatomico dei paralitici messo in correlazione con gli elementi etiologici e col nosografismo, sarà in grado di rispondere a tale quesito. Fra questi gruppi a caratteri più decisi, formanti tipi clinici a sè, ve n'ha altri che rappresentano le forme di passaggio, ectipi dell'uno e dell'altro gruppo, i quali fanno apparire così oscura e così complessa l'essenza anatomo-patologica della malattia, appunto perchè, io credo, che spesse volte nel medesimo soggetto riescono

a sommarsi azioni etiologiche negative ed elementi morfologici e morbosi capaci singolarmente di dare paralisi appartenenti all'una e all'altra categoria.

È interessante, secondo me, richiamare l'attenzione su alcuni caratteri analogici che queste meningo-encefaliti croniche di soggetti sifilitici hanno con le comuni forme di sifilide cerebrale.

Ma prima di parlarne credo opportuno riferirmi al lavoro di Nissl. Il Nissl, due anni or sono, nelle sue pubblicazioni tende a determinare maggiormente il concetto del processo anatomico della paralisi progressiva, dandoci caratteri istologici che tengono separata questa forma morbosa da una serie di malattie psichiche. Indubbiamente con basi così razionali e con indirizzo così altamente scientifico, forse si verrà dimostrando anatomicamente, quello che già Graft-Ebing ed altri, avevano da tempo intuito e cioè che la paralisi progressiva dovrà considerarsi clinicamente una espressione nosografica pura e semplice di differenti entità anatomiche. La scoperta di Nissl ci fa apparire meno lontana la possibilità di una tal differenziazione anatomica; ma è da riconoscere che siamo ancora allo inizio di un tale progresso.

Io, e con me parecchi colleghi, sono convinto all'evidenza del valore dimostrativo di tali ricerche per personale esperienza. Già il Vogt (6) aveva pubblicato nel suo lavoro dati comparativi anatomici che avvaloravano le idee del predetto autore. Il dott. Cerletti, che nella scuola di Roma si occupa a preferenza di patologia cellulare, ha potuto spessissimo, sulle traccie del Nissl, fare diagnosi cliniche di paralisi basandosi sul reperto anatomico senza conoscere la storia clinica del soggetto. Le alterazioni anatomiche che si riscontrano sono caratteristiche di un processo di flogosi. Esse si possono riassumere in tre gruppi principali; alterazioni dipendenti da usuramento di alcuni tessuti; aumento di altri; presenza di essudato perivascolare caratteristico, per il sistema nervoso, cioè infiltrazione dell'avventizia con cellule plasmatiche di Marschalskò.

Allo stato quindi delle odierne conoscenze, le malattie croniche cerebrali, dal punto di vista anatomo-patologico, si possono dividere in due grandi categorie. Nella prima è da ascriversi la paralisi progressiva avente per reperto l'infiltrazione perivascolare con cellule plasmatiche; le flogosi tubercolari, le sifilitiche, ecc., ecc.; nella seconda vanno ascritte le atrofie pure e semplici corticali, le sclerosi diffuse miliariche o localizzate; in una parola tutti quei reperti anatomici che noi troviamo associati alle forme di demenza arteriosclerotiche, demenze presenili e senili, ecc.

Il caso che attualmente mi occupa viene a togliere il carattere di generalità al reperto di Nissl in rapporto con la paralisi progressiva; in quanto che con esso si viene a dimostrare che devono esservi categorie di pa-

ralisi che presentano al reperto anatomico non i dati patognomonici del Nissl, ma atrofie corticali pure e semplici.

Questa è l'importanza indiscussa del mio caso: con esso si è autorizzati a dire che l'infiltrazione avventiziale con cellule plasmatiche non è comune a tutte le paralisi, poichè ve ne ha di quelle con reperti negativi. Il fatto è tanto più dimostrativo in quanto che la negatività del reperto non mi è stata data dal solo esame istologico; ma anche da quello macroscopico del cervello. Non inopportunamente io dicevo, più avanti, che senza togliere l'alta importanza che gli studi del Nissl hanno, in base a tale reperto si è autorizzati ad affermare che per il momento ci avviamo a divisioni anatomiche di sottoclassi di paralisi progressive.

Allo stato attuale dunque su tale questione si può affermare che per un numero grande di paralisi, si è dimostrata la natura flogistica del processo isto-patologico, per una serie di altre ancora ci è sconosciuta l'intima natura di esso.

Dal punto di vista nosografico si son venute segnalando parecchie sottospecie di paralisi, che io non credo opportuno segnalare; poichè essendo state individualizzate, ora sotto l'incerto criterio etiologico, ora sotto quello nosografico, che spesso è subordinato all'apprezzamento vario individuale, hanno avuto per effetto di moltiplicare all'infinito sottospecie aventi limiti nosografici ed anatomici molto soffusi ed incostanti.

Negli ultimi tempi è stata fatta al Nissl un'obbiezione dal Mahaim (7) alla quale egli ha risposto esaurientemente. Il Mahaim rilevava la difficoltà della diagnosi differenziale fra la paralisi progressiva e la sifilide cerebrale avente carattere diffusivo nella corteccia. Di tali forme di sifilide ne esistono solo 4 casi nella letteratura, ed essi hanno mostrato criteri di diagnosi differenziali nella specificità dell'endoarterite che non sono patrimonio delle paralisi, cito solo tale criterio per non riferire tutti gli altri di pertinenza cellulare che Nissl stesso ha rilevato.

Ma tale obbiezione, secondo me, più che abbattere le note patognomoniche riconosciute specifiche per la paralisi, ha per me niente altro che un valore di raffronto analogico fra i caratteri più generici che ci offre la paralisi progressiva dei sifilitici e i processi di flogosi sifilitica cerebrale, anche quelli di natura iperplastici.

Dissi, antecedentemente, quali caratteri presentassero macroscopicamente le paralisi in sifilitici. Vi sono de' caratteri generici comuni alle due malattie sia dal punto di vista clinico che anatomico? Certo la partecipazione costante della meninge al processo morboso, la ineguale distribuzione quantitativa d'intensità della meningo-encefalite, la localizzazione dimostrata, in entrambe, del processo flogistico nel tessuto mesodermico; e nell'andamento clinico la frequenza con la quale si determi-

nano ipocinesie in territori rispondenti a lesioni cerebrali a focolaio, le paresi susseguentisi agli Ictus, l'aspetto cachettico generale, l'andamento rapido del decorso, il torpore e la passività delle forme cliniche psicopatiche; la frequenza con la quale in tali sorta di paralisi si riscontra l'infiltrazione avventiziale di cellule plasmatiche; questi sono tutti criteri che mi stimolano ad emettere un'ipotesi; cioè che l'infiltrato avventiziale con cellule del Marschalkò possa essere più strettamente in rapporto con le paralisi svolgentisi in sifilitici. La sifilide in tali casi darebbe alla paralisi qualche cosa che appartiene alle caratteristiche della sua intima natura, modificando l'aspetto generale di essa, e lasciando su tutta l'evoluzione della malattia orme indelebili di riconoscimento, dell'associazione di lei a tutte quelle infinite serie di cause etiogeniche, che stanno fra le causali delle paralisi progressiva.

Il reperto negativo del caso che mi occupa, rilegano questo tipico caso di paralisi progressiva da atrofia cerebrale, al gruppo delle paralisi in alcolizzati, ove, come dissi antecedentemente, non prevaleva la meningo-encefalite, ma l'atrofia corticale, forme in genere ad andamento più protratto e generalmente accompagnate da eiezione psicopatica meno passiva e più vivace. In mezzo a questi limiti estremi dall'atrofia pura e semplice corticale nelle leggiere forme di meningo-encefalite, che sono pur patrimonio di queste forme, v'ha una serie di forme di passaggio, di ectipi che hanno spesso il carattere d'incertezza per l'interpretazione di ogni singolo caso.

In così vasto campo di ricerche la paralisi progressiva, secondo Nissl, deve essere caratterizzata dall'infiltrazione avventiziale delle cellule di Marschalkò. Ma quando io rilevo una paralisi progressiva in tutto il suo fastigio, e non trovo il reperto caratteristico, sono autorizzato ad escludere tali forme dal capitolo della demenza paralitica? Credo di no. Con le risorse attuali dell'anatomia patologica non si è in grado di poter elevare l'atrofia cerebrale ad entità nosografica a sè.

Sarebbe gravissimo metodo per il progresso delle nostre indagini se a guida di esse, si partisse da un esclusivismo aprioristico ed assiomatico, se si escludessero cioè dal capitolo delle paralisi, quelle forme cliniche che al reperto non presentassero l'infiltrazione avventiziale.

La paralisi progressiva ha attualmente un'entità nosografica; ora si può scindere questo concetto unitario, soltanto nel caso, che dati anatomici differenziassero nettamente la natura di altri processi istopatologici, i quali potessero possibilmente avere una identica nosografia. Quando l'anatomia patologica potrà dirci qual'è l'intimo processo istologico differenziale dell'atrofia corticale la quale presentemente troviamo a base di parecchie categorie di malattie mentali; allora potremo essere autorizzati a dire: L'atrofia corticale può dare pure la sindrome della paralisi pro-

gressiva. Dissi che l'atrofia corticale si trova a base di parecchie forme di malattie mentali ed invero, sul medesimo fondamento atrofico si hanno sindromi a focolaio del cervello, come sindromi più generali, quali quelle delle demenze arteriosclerotiche, delle demenze senili, ecc. Essa può trovarsi associata o no all'ateromasia vasale, può non essere il patrimonio della sola senilità.

Il Pick (8) infatti ha pubblicati parecchi casi di afasia nei quali al reperto non si riscontrarono nè forme malaciche nè forme neoplastiche: ma bensì atrofie gravi in corrispondenza di giri sedi di funzioni del linguaggio. Io nella mia pratica mi sovvengo di 2 infermi che nosograficamente presentarono una squisita forma di afasia ottica, tanto che fecesi diagnosi di malacia del lobo occipitale sinistro. Con mia grande sorpresa all'autopsia si riscontrò un'atrofia generale diffusa come si riscontra nelle demenze senili; in particolar modo tale atrofia era in uno rilevantissima bilateralmente nelle regioni del cuneo, nell'altro in tutto il lobo occipitale sinistro.

Ora fino a quando per riguardo all'atrofia corticale del cervello si spazierà in campi così mal definiti, fino a che non si scoprirà quale sia la natura intima di tali processi atrofici, io credo non si sarà autorizzati ad elevare nuove entità morbose.

Il reperto negativo anatomico del caso presente, se non mi autorizza a tanto, ha però un grande valore, specie oggi che anatomicamente per le paralisi si schiudono nuovi orizzonti di indagini. Dovrà scindersi l'unità morbosa della paralisi progressiva? Ciò credo probabile, se i paralitici dei Manicomi saranno studiati diligentemente caso per caso.

Da quando son venuto sin qui esponendo, a nessuno potrà sfuggire la difficoltà che s'incontra a dare adeguata intestazione a queste brevi osservazioni.

Avevo pensato di parlare di demenza paralitica, di atrofia corticale, ma me ne sono astenuto, per rispettare da una parte il concetto unitario nosografico della paralisi e per non pregiudicare l'oscura essenza dell'atrofia corticale.

È indiscutibilmente certo che il reperto da me rinvenuto in rapporto ad una sindrome così netta di demenza paralitica è singolare specie oggi che l'istopatogenesi della paralisi va assumendo specificità incontrastata. Nel tempo stesso non sorprende grandemente tale evenienza inquantochè sia dati clinici, sia dati anatomici studiati dal Vogt col metodo Nissl dimostrano quanta via debba ancora farsi nell'anatomia patologica delle malattie psichiche, e quanta, ne son convinto, se ne dovrà percorrere per venire individualizzando le diverse sottoclassi del vasto capitolo della demenza paralitica.

(38)

LETTERATURA.

1. BEHR. *Beobachtungen über die progressive Paralyse während der letzten vier Jahrzehnte.* Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psichisch-gerichtliche Medicin, 1900.
2. ANGIOLELLA. *Sulle forme cliniche predominanti della paralisi progressiva.* Manicomio moderno, 1897, p. 323.
3. MENDEL. *Welche Anderungen hat des klinische Bild der progress. Paralyse der Irren im den letzen Decennien erfahren.* Neurol. Centralblatt, 1898.
4. NAECKE. *Ueber einige makroskopische Gehirnbefunde bei männlichen Paralitikern.* Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch - gerichtliche Medicin, 1900.
5. NISSL. *Die Diagnose der progressiven Paralyse. 33 Versammlung der südwestdeutschen Irrenärzte in Stuttgart. Am 1 und 2 November 1892.* Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und etc., 1903.
6. VOGT. *Das Vorkommen von Plasmazellen in der menschlichen Hirnrinde nebsteinigen Beiträgen zur pathologischen Anatomie der Rindenerkrankungen.* Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie, B. IX, 1901.
7. MAHAIM. *XXXIV Versammlung südwestdeutscher Irrenärzte zu Karlsruhe, am 14 und 15 Nov. 1903.* Allgemeine Festschrift für Psychiatrie. H. III, 1904.
8. PICK. *Für Lehre von der sogen. transcorticalen und motorischen Aphasie.* Archiv für Psychiatrie. Bd. 32, H. 3. — *Senile Hirnatrophie als Grundlage von Herderscheinungen.* Wiener klin. Woch., n. 17.

IV.

LABORATORIO ANATOMO-PATOLOGICO DEL MANICOMIO DI ROMA
diretto dal prof. G. MINGAZZINI

Contributo allo studio della microcefalia

per il dott. FILIPPO PAGLIARI.

La bambina Anna Antonia B. fu condotta nel Brefotrofio di Roma dopo 5 giorni dalla nascita. L'anamnesi è ignota. Al suo ingresso il peso del corpo ascendeva a 2050 grammi. Dopo 13 giorni fu presa di mughetto e sottoposta ad allattamento artificiale. Guarita, fu di nuovo affidata ad una nutrice. Ma la bambina andò rapidamente deperendo e, al trentasettesimo giorno di vita, morì, presentando il noto quadro dell'atrofia infantile.

Trascrivo ora l'*esame obbiettivo* raccolto qualche giorno dopo il suo ingresso nel Brefotrofio.

Il *cranio* presenta due evidentissime note anormali, vale a dire la estrema piccolezza del suo volume e della sua circonferenza, ed una conformazione squisitamente scafocefalica.

Veduto colla *norma verticalis* esso apparisce sollevato lungo la linea mediana e schiacciato invece sui lati, in modo che le ossa parietali sembrano discendere quasi a picco della linea mediana.

Veduto colla *norma occipitalis*, il cranio fa anzitutto rilevare una enorme sporgenza della squama, la quale finisce all'indietro a mo' di punta o sperone o calcagno. Questa sporgenza è peraltro molto più manifesta a sinistra, tantochè può parlarsi di una plagiocefalia combinata, anteriore destra e posteriore sinistra.

Veduto colla *norma lateralis* il cranio dimostra la completa assenza delle bozze parietali ed offre così maggiore risalto alle sporgenze dell'occipite ed alla forma della fronte. Quest'ultima, vista colla *norma frontalis*, si presenta bassa, stretta ed estremamente fuggente. E la sua metà destra apparisce manifestamente più sporgente della sinistra.

Col tatto si avverte la *fontanella anteriore* alquanto ridotta di superficie. Si palpa anche la *linea sagittale* ossificata a mo' di cresta. Così pure il *margine anteriore della squama occipitale* si sente sporgere assai al disopra del margine corrispondente dell'osso parietale.

Il *cuoio capelluto* nella regione frontale sembra alquanto rigonfiato e prominente.

Le *palpebre superiori* sono molto sporgenti e, quando sono abbassate, le parti molli che le ricuoprono, sembrano pastose. La *glabella* è molto più estesa dell'ordinario. Il *naso* è lievemente schiacciato nella sua radice. Il *labbro superiore* è più sporgente che d'ordinario, mentre quello *inferiore* si presenta molto sottile. Le *orecchie* sono alquanto distaccate, specialmente la sinistra, e disposte in direzione obliqua, colla tendenza a disporsi a punta. Nell'orecchio destro manca la parte inferiore dell'elice, mentre è sporgente l'antelice, il quale a sua volta è poco prominente nella sinistra.

Il *palato* è abnormemente parabolico, ristretto e profondo. La *lingua* non fa rilevare nulla di anormale. Il *succiamento* e la *deglutizione* si compiono con tutta regolarità. Il *facciale* è integro. I *movimenti degli occhi e del collo* sono completi e regolari.

Gli *arti superiori* si presentano molto ridotti di volume in rapporto alla media normale. Palpandoli, si avverte che le parti molli sono costituite quasi esclusivamente di pelle e di grasso, mentre che il tessuto muscolare è pressochè mancante.

Abitualmente essi mantengono un atteggiamento ed una posizione speciale ed anomala. Infatti le *braccia* sono in estensione e quasi aderenti al torace; le *avambraccia* sono ruotate nel massimo di estensione e di pronazione in modo che la parte posteriore dell'articolazione del gomito è rivolta all'innanzi.

La *mano destra* è fortemente flessa sull'avambraccio; le dita, dal quinto al secondo, sono ripiegate l'una sull'altra a mo' di embrice, mentre il pollice si vede fortemente addotto accanto alle altre 4 dita. Anche la *mano sinistra* mantiene lo stesso atteggiamento di flessione forzata sull'avambraccio; il pollice è addotto; il quarto dito è flesso ad embrice sul terzo, mentre il secondo ed il quinto sono assai meno flessi del terzo e del quarto.

I *movimenti attivi* dell'avambraccio e della mano son limitatissimi; la bambina spontaneamente non esegue che qualche tenue movimento di adduzione e di abduzione delle braccia, le quali trascinano [passivamente l'avambraccio e la mano.

Quando si tenta di far eseguire alla piccina dei *movimenti passivi* ai vari segmenti degli arti superiori, questi oppongono una resistenza quasi invincibile, resistenza che si rivela evidentemente accompagnata da dolore.

Anche gli *arti inferiori* presentano un volume inferiore alla media, ma in una misura minore di quella accennata per gli arti superiori. Infatti le

masse muscolari, per quanto scarse, lo sono assai meno di quelle degli arti superiori. L'atteggiamento è anormale, nel senso che le *coscie* sono fortissimamente addotte, in modo che i loro margini interni si toccano non solo, ma il ginocchio di destra tende perfino a porsi a cavalcione di quello di sinistra, tantochè quest'ultimo presenta un eczema dovuto alla permanente confricazione. Quasi a contrapporsi a questa intensa adduzione delle coscie sta la enorme abduzione delle *gambe*, le quali sono così ruotate all'esterno che il margine anteriore della tibia è rivolto decisamente all'infuori. Le gambe così divaricate formano un triangolo isoscele, la cui base sarebbe formata da una linea retta che unisse tra loro i calcagni e il vertice dal punto di incontro delle ginocchia.

I *piedi* formano colla gamba un angolo retto. Il *piede destro* ha la falange dell'alluce forzatamente flessa in posizione dorsale, mentre su di essa è flessa la falangina con un angolo prossochè retto. Ciò si verifica in maniera più spiccata a destra che a sinistra. In ambedue i piedi si osserva una flessione plantare forzata del quinto dito.

I *movimenti passivi*, in corrispondenza delle ginocchia, non sono possibili. Si può invece provocare nei piedi e nell'articolazione coxo-femorale qualche tenue movimento, il quale però provoca sempre dolore alla bambina.

I *movimenti attivi* sono ridotti al minimo. La piccina esegue soltanto dei movimenti limitatissimi di adduzione ed abduzione delle coscie. Essa talvolta solleva la coscia destra sopra la sinistra, mentre il contrario non si verifica mai, dacchè la coscia sinistra sembra quasi immobile. I piedi sono talora animati da movimenti appena percettibili di flessione dorsale.

Non è possibile provocare qualsiasi *riflesso*, sia cutaneo che tendineo. Le pupille sono di media grandezza ed uguali.

Sembra che l'*udito* esista, se si deve giudicare dal fatto che la bambina volge gli occhi ed un poco anche il capo dalla parte ove si fa suonare un campanello.

Come già accennai, esiste l'istinto del *succiamento* e la piccina *grida* e *piange*, quando ha fame.

La *sensibilità dolorifica* esiste. Se avrò aggiunto che non si sono mai verificati *accessi convulsivi*, avrò completato in via sommaria l'esame obbiettivo del caso in questione.

*
* *

All'autopsia, estratto l'encefalo, si notò che i due emisferi cerebrali ricoprivano il cervelletto incompletamente. Di essi il destro era più corto del sinistro. Mancavano le piramidi. Dell'insula non esistevano giri. I lobi frontali erano molto sviluppati. Pochi solchi vedeansi accennati nei lobi temporo-parietali. Il solco di Rolando era breve. Dei lobi occipitali mancava qualsiasi traccia. Il peso dell'encefalo ascendeva a 105 grammi.

*
* *

I tagli seriali del midollo spinale e dell'encefalo furono colorati coi noti metodi di Weigert-Pal, con aggiunta, in parecchi di essi, di colorazione colla fucsina, a seconda dei suggerimenti del Gieson.

Riassumo qui appresso il *reperto isto-patologico* della spina e del cervello nei vari piani.

Nel *midollo lombare* si trova mielinizzata solo una porzione dei fasci

di Burdach ed il cosiddetto fascio ovale di Goll. Nei cordoni laterali i fasci piramidali presentano anch'essi una molto incompleta mielinizzazione. Così pure mancano quasi del tutto di fibre i fasci fondamentali dei cordoni antero-laterali. Non esiste alcuna traccia di radici anteriori. Le cellule delle corna anteriori quasi non esistono. Nei cordoni anteriori si può rilevare una mielinizzazione iniziale. Delle radici posteriori si riscontra mielinizzata solamente la porzione estramidollare, ma in misura incompleta.

La pia madre è in qualche tratto piuttosto ispessita, come pure ispessite si riscontrano le pareti dell'arteria spinale anteriore.

Nel *midollo dorsale* e precisamente nel limite fra il midollo dorsale e il cervicale, la pia madre è alquanto ispessita in tutta la sua estensione. Anche le pareti anteriori sono ispessite.

Così nelle radici anteriori che in quelle posteriori è mielinizzata soltanto una piccola parte delle fibre estramidollari, mentre quelle intramidollari sono completamente prive di mielina. Nei cordoni posteriori sono mielinizzati all'incirca i due terzi ventrali, mentre il terzo dorsale non lo è quasi affatto. Scarsissimamente forniti di mielina, ma meno che quelli del midollo lombare, sono i fasci dei cordoni antero-laterali.

Le cellule delle corna anteriori sono assai poco visibili; dacchè quegli scarsissimi elementi, i quali a prima vista hanno l'apparenza di cellule, esaminati con un maggiore ingrandimento, appaiono siccome dei corpi irregolari privi di qualsiasi struttura e di ogni prolungamento. Lo stesso valga per le cellule di Clarke.

Nel *midollo cervicale* si nota l'ispessimento della pia madre e, presso a poco, nella stessa misura delle sezioni antecedenti. Però quivi si rilevano dei tratti in cui la pia è aderente alla dura madre, la quale forma qui un tessuto molto ispessito e formato di strati sovrapposti.

Si osservano inoltre molte arteriole di nuova formazione, colle pareti ispessite e col lume otturato.

Nei *cordoni posteriori* la mielinizzazione è molto più completa. Lo è discretamente nel fascio cerebellare diretto di Flechsig. Manca invece quasi del tutto nei fasci fondamentali dei *cordoni antero-laterali*. Dei fasci piramidali, quello diretto dimostra contenere fibre mielinizzate in numero maggiore di quello incrociato.

Nel *bulbo* il nucleo del funicolo gracile è scarsamente mielinizzato. Lo è in migliore misura il mantello del funicolo cuneato. La radice ascendente del trigemino presenta invece scarse fibre mielinizzate. La formazione reticolare contiene rarissime fibre mielinizzate. In un taglio praticato a livello del nucleo dell'ipoglosso si vede una sclerosi abbastanza pronunciata di tutta la periferia del bulbo. Le cellule dell'ipoglosso sono scarsissime e non presentano quasi alcuna struttura cellulare. Le piramidi mancano del tutto. Lo strato interolivare è discretamente mielinizzato. Il così detto abbozzo del cordone posteriore contiene un mantello di fibre piuttosto considerevole. Le fibre arciformi interne mancano quasi del tutto. L'oliva inferiore in luogo di essere posta sui lati dell'area delle piramidi, occupa invece l'area che dovrebbe essere occupata da queste ultime. Nel cervelletto le circonvoluzioni tanto del verme quanto del cervelletto si presentano scarsamente mielinizzate; e tanto più scarsa è la mielina, quanto più si procede verso la periferia delle lamelle.

Studiando con forte ingrandimento una di queste, si rileva che le cellule del Purkinje sono abbastanza bene sviluppate, e così pure gli elementi vuoi dello strato molecolare che di quello granuloso. Il taglio della corteccia del lobo occipitale presenta una mancanza completa tanto degli ele-

menti cellulari quanto di fibre nervose. Tutta quanta poi la corteccia appare costituita da un tessuto sclerosato, in mezzo a cui abbondano numerosissimi elementi rotondi, circondati da uno spazio chiaro.

A livello del terzo prossimale del nucleo dell'ipoglosso si trovano a carico dell'oliva inferiore e delle piramidi le stesse alterazioni già accennate nei tagli precedenti. Il *pedunculus olivae* inferiore è scarsamente mielinizzato. Le fibre cerebello-olivari solo in piccola parte si vedono ricoperte di mielina. I nuclei del vago e dell'ipoglosso sono molto sclerosati e gli elementi cellulari ridotti a nuclei rotondi e deformati. A livello della estremità prossimale del nucleo dell'ipoglosso si nota lo sviluppo molto evidente dei plessi coroidei. L'oliva cerebellare contiene scarsi elementi cellulari, difficilmente colorabili ed aventi la forma di un puro nucleo. Il taglio del lobo occipitale d'ambo i lati presso a poco conserva gli stessi caratteri già descritti nei tagli precedenti. Scarse fibre contiene il corpo restiforme. A livello della parte distale del ponte si vede la sua periferia, vale a dire la parte ventrale, circondata dalla pia assai ispessita. I vasi sono abbondantissimi. Il tessuto è diffusamente infiltrato. Le cellule del nucleo del sesto sono poco visibili; sono anche scarse le fibre della così detta gamba discendente del facciale. Anche il ginocchio cerebrale del facciale è provvisto di scarse fibre. La porzione piramidale del ponte è assai ristretta e non contiene punto fibre.

A livello del terzo prossimale del ponte si trovano scarsissime fibre mielinizzate nelle *fibrae transversae pontis*. Il lemnisco mediale è abbastanza ricco di mielina. Anche bene mielinizzate sono le fibre endopontine del trigemino.

La mielina si trova scarsa nella radice discendente del trigemino. Il braccio congiuntivo è molto meglio mielinizzato nella porzione dorsale che nella ventrale. Il taglio della corteccia del lobo parietale non differisce punto per la struttura e le alterazioni da quello del lobo occipitale. L'acquedotto del Silvio è assai dilatato. Le cellule del *locus ferrugineus* contengono scarso pigmento.

A livello dell'estremità prossimale del ponte si vedono le medesime alterazioni notate nei tagli precedenti. Scarsa è la mielinizzazione del fascio posteriore longitudinale.

Il lemnisco mediale contiene poche fibre coperte di mielina. Il braccio congiuntivo manca di fibre nella sua parte dorsale.

A livello della *porzione distale delle eminenze trigemine posteriori* si nota da un lato la completa mancanza di mielina tanto del lemnisco mediale che del lemnisco principale. Il braccio congiuntivo contiene scarse fibre mieliniche.

Nel ponte manca qualsiasi accenno di mielinizzazione delle piramidi. A questo livello però le fibre trasverse del ponte sono mielinizzate meglio che nei tagli distali. Il nucleo dell'eminenza trigemina posteriore contiene nel suo interno un discreto numero di fibre con mielina.

In corrispondenza della porzione prossimale delle eminenze trigemine posteriori si nota sempre la scarsa mielinizzazione delle *fibrae transversae pontis*.

Il lemnisco mediale e quello principale sono invece molto bene mielinizzati; così pure è completo l'intreccio del braccio congiuntivo. Il nucleo del nervo trocleare è rappresentato da abbondanti elementi cellulari bene visibili. L'acquedotto del Silvio è alquanto dilatato e l'ependima, che lo tappezza, è piuttosto ispessito.

A livello dell'estremo distale delle eminenze trigemine anteriori, se ne

avverte la mancanza quasi completa, tanto per gli elementi cellulari, quanto per le fibre. La porzione posteriore del nucleo del terzo è molto bene sviluppata, e così pure la ricca rete di fibre che la circonda. Il nucleo bianco è ricchissimo di fibre. La pia, che tappezza il peduncolo cerebrale, è molto ispessita ed è ricca di vasi neoformati. Il *pedunculus cerebri* manca completamente di qualsiasi fibra a mielina. Le cellule della *substantia nigra* non contengono affatto pigmento. La commessura posteriore presenta un numero di fibre assai scarso. La corteccia del lobo parietale si comporta come quella del lobo occipitale, vale a dire che mancano assolutamente tanto le fibre quanto le cellule nervose.

In un taglio a livello della parte media delle eminenze trigemine anteriori, si vede abbastanza sviluppata la parte mediale del nucleo di *Edinger-Perlia*.

Il nucleo rosso è contornato da una scarsa capsula midollare, la quale apparisce mielinizzata soltanto nella sua porzione ventro-mediale. Nel nucleo rosso non si riesce a constatare elementi cellulari bene formati.

Esso contiene nell'interno una scarsa quantità di fibre; e ciò si rileva soprattutto evidente nella sua parte inferiore.

In corrispondenza dell'estremità distale del *pulvinar* si rileva che la commessura posteriore è scarsamente mielinizzata. Il corpo genicolato esterno contiene un numero di cellule molto scarso. La capsula midollare è anche essa molta povera di fibre.

Il *pulvinar* contiene scarse fibre, tanto nella sua parte periferica, che nella parte centrale. Anche qui la pia madre, che lo circonda, è ispessita ed in grado maggiore che nei tagli precedenti. In un taglio praticato a livello *della estremità anteriore* del *pulvinar*, si nota un enorme ispessimento dell'ependima, che tappezza il *pulvinar*.

Il corpo genicolato interno ed esterno è poco ricco di fibre. La pia, che tappezza il peduncolo cerebrale, è anch'essa assai ispessita. Lungo la linea mediana, vale a dire dal rafe, si vede una neoformazione connettivale simile ad una gemma.

Numerose e piccole emorragie si vedono nel *pulvinar* di un lato. La corteccia cerebrale mostra sempre le stesse alterazioni notate nei tagli precedenti.

In un taglio praticato a livello della *parte media del talamo* si vede il nucleo di Luys molto sviluppato e circondato da una capsula abbastanza ricca di fibre. Da ambo i lati si vedono i tratti ottici bene mielinizzati.

In un *taglio successivo* si vedono i varî nuclei del *talamo* sufficientemente limitati da fasci di mielina. Peraltro in tutti i nuclei manca completamente qualunque elemento cellulare. Lo stesso dicasi de' corpi genicolati, esterno ed interno. Dappertutto il tessuto fondamentale di questi nuclei sembra formato da una massa omogenea. Il fascicolo retroflesso non è completamente mielinizzato. Le *columnae fornicis* mancano di qualunque accenno di fibre.

In un taglio praticato a livello del limite tra il 3° medio e il 3° anteriore del talamo, si nota una mancanza quasi completa di fibre. Nella parte inferiore il tessuto è infestato dai residui di piccole e numerose emorragie. Le fibre dei tratti ottici, a misura che si avvicinano verso la linea mediana, si vedono contenere un numero sempre più scarso di fibre. Si nota la mancanza completa di fibre nei nervi ottici, mentre che nel tratto ottico una buona parte delle fibre contiene mielina. Intorno ai ventricoli laterali l'unico fascio mielinizzato è il fascicolo longitudinale inferiore.

In un taglio praticato a livello della *parte anteriore del talamo* si trova scarsa la mielinizzazione delle lamine midollari interne ed esterne. La capsula interna contiene un numero di fibre assai scarso.

Il corpo di Luys è sempre bene mielinizzato. Quanto alle pareti del ventricolo laterale, si trova qualche rara fibra mielinizzata nel fascio longitudinale inferiore. Invece il *tapetum* e le irradiazioni ottiche, non contengono quasi punto fibre.

Scarsa è anche la mielinizzazione dal nucleo lenticolare.

La corteccia contiene solo qualche rarissima fibra mielinizzata

Il corpo calloso manca completamente di fibre; così pure tutta la *regio subthalamica* non ne contiene alcuna. Si notano sempre qua e là delle numerose emorragie sparse nella parte inferiore del talamo.

In corrispondenza di un taglio praticato a livello del setto lucido, si vede il corpo calloso, del tutto privo di fibre, salvo qualche rara fibra che può rilevarsi in corrispondenza delle strie di Lancisi.

Nei ventricoli laterali è al solito mielinizzato soltanto il fascio longitudinale inferiore; e solo vedesi qualche rara fibra intorno all'insula di Reyl. Le lamine del setto lucido non contegono punto fibre. In corrispondenza dei tagli praticati al davanti dei setti lucidi, cioè nell'estremità anteriore del polo frontale, si vede la mielinizzazione — e assai scarsa — della sola capsula interna; come pure qualche fibra dell'asse centrale delle circonvoluzioni. La corteccia non contiene cellule, le quali sono rimpiazzate da spazi chiari. Entro questi sono annidati degli elementi rotondi, che non hanno alcun carattere di cellule.

In corrispondenza dei tagli frontali praticati al davanti del corpo calloso si vede un'incipiente mielinizzazione degli assi midollari delle singole circonvoluzioni. Questa mielinizzazione va però facendosi sempre più scarsa a misura che si ascende verso l'estremità delle piccole cupole. La capsula interna presenta anch'essa una scarsa, ma visibile mielinizzazione. *La sostanza grigia della corteccia cerebrale* presenta in tutte le regioni una struttura presso a poco uniforme, vale a dire, che si compone di un tessuto fondamentale molto ricco, in cui sono posti numerosi elementi rotondi, formati da un protoplasma amorfo contenente un nucleo.

In molti punti la pia è ispessita e da essa si partono numero tralci, che penetrano nella sostanza corticale. A livello di questi punti gli elementi cellulari, sopra descritti, mancano del tutto.

Come *riassunto* di questa arida esposizione istologica ed istopatologica, potrebbe dirsi che nel caso in questione si osserva una agenesia quasi completa degli elementi corticali così delle cellule che delle fibre. I gangli della base sono ridotti al solo accenno dell'eminenza striata. Il talamo lascia riconoscere i soli corpi genicolati. Manca completamente tutta la via piramidale dalla corteccia fino alle corna. La mielinizzazione del verme e degli emisferi cerebellari è abbastanza progredita. Nel midollo spinale si nota la mielinizzazione di una parte delle radici posteriori di alcuni campi midollari dei cordoni posteriori e di una parte del cordone antero-laterale, ivi compresi il fascio di Gowers e il fascio cerebellare diretto.

*
* *

Essendo mio intendimento di restringere questa nota entro limiti modesti, debbo rinunciare alle molte considerazioni, cui il reperto anatomopatologico e la sindrome clinica del caso potrebbero dar luogo. Toccherò solo di qualche punto più importante ed avente carattere più generale.

Un primo punto su cui mi piace richiamare l'attenzione riguarda la presenza di qualche fibra midollata nell'area dei fasci piramidali incrociati. A prima vista questo reperto parrebbe un po' strano ove si consideri che nel peduncolo, nel ponte e nel bulbo faceva difetto qualunque accenno di mielinizzazione di questi fasci; che anzi nel bulbo mancava perfino qualsivoglia traccia di *substratum* della piramide. Però le osservazioni praticate negli ultimi anni dimostrano come lungo l'area dei fasci piramidali incrociati discendano delle vie provenienti, secondo Redlich, dal mesencefalo. Difatti egli tagliando punti determinati di questa regione, vide mediante il metodo di Marchi degenerate parecchie fibre lungo il fascio dell'animale operato.

Altra considerazione importante concerne la genesi delle contratture. È noto come negli ultimi tempi questo argomento abbia molto appassionato i neuropatologi e si siano proposte le dottrine le più ardite per spiegare la genesi del sintoma nella malattia di Little. Il Raymond è giunto fino al punto da credere che possa esistere questa malattia senza paralisi spastica. Io non posso qui rievocare le vecchie dottrine sostenute specialmente da Charcot, cioè che la contrattura possa dipendere da una permanente irritazione delle cellule delle corna anteriori, a causa della sottrazione dell'influenza inibitoria esercitata dai fasci piramidali. Il mio caso è tutt'altro che favorevole a queste vedute, quando si pensi che in molti piani mancavano perfino le cellule delle corna anteriori, ovvero erano così deformate che non si poteva accordare loro alcuna funzionalità motrice. A ciò si aggiunga che Ganghofner dimostrò possibile l'esistenza di una paralisi di alto grado anche quando il reperto delle vie piramidali sia normale. Chi, a parer mio, ha posto la questione sopra un terreno molto più logico, è stato il Freud. Egli fa notare che le fibre piramidali debbono concepirsi quali prolungamenti delle cellule corticali e del midollo spinale e che le vie piramidali appartengono alla fine dei conti ai neuroni cerebrali, e quindi possono ascriversi al midollo spinale solo in senso topografico e non in quello funzionale. Perciò la paralisi cerebrale infantile deve considerarsi come una malattia del neurone cortico-motorio. Se la funzione del neurone viene abolita del tutto, insorge la paralisi; se è soltanto diminuita, allora insorge la contrattura.

Secondo Freud dunque tutte le gradazioni del quadro fenomenologico della paralisi cerebrale infantile dipendono dalla totale o parziale abolizione della funzione di tutto il neurone cortico-spinale. La contrattura, secondo il suo modo di vedere, è concepita siccome la conseguenza del dominio dell'innervazione spinale e non come un fenomeno di eccitamento spinale.

Non parmi però che il Freud colla sua analisi sia penetrato nella vera essenza del fenomeno. È noto invero come fino dalla vita embrionale esista in tutti gli arti, dove i flessori e gli estensori sono tra loro in antagonismo, un evidente predominio dei primi. Il perchè teleologico è difficile ad indagarsi.

Si potrebbe pensare ad una specie di adattamento meccanico destinato a diminuire lo spazio occupato dal feto. Certo si è che questo nasce con vie preformate, le quali stabiliscono una permanente tendenza degli arti alla flessione.

L' esperienza volgare insegna che, estendendo gli arti di un neonato, questi tendono a ripigliare la primitiva flessione. Ma questo fenomeno viene a poco a poco a scomparire a misura che le vie piramidali di mielinizzazione rendono sempre più debole il primitivo dominio dell' innervazione spinale. Ecco perchè il Freud coglie nel vero quando fa rilevare che la contrattura non rappresenta un fenomeno di eccitamento. Questo concetto del Freud spiega pure come nel caso in questione, in cui le cellule delle corna an-

teriori erano del tutto o mancanti o molto alterate, le contratture fossero così gravi.

E tali erano appunto, perchè mancava qualsiasi accenno di vie piramidali. Donde la tetraplegia quasi completa.

Un ultimo punto, che merita di essere anche segnalato, si è lo sviluppo nella mielinizzazione del cervelletto rispetto a quello delle altre parti dell'encefalo. Considerando il modo di mielinizzazione del midollo spinale, sopratutto dei cordoni posteriori, chiaro apparisce come il midollo si fosse arrestato presso a poco all'epoca del quinto mese di vita fetale.

Difatti mancavano del tutto le guaine midollari, in corrispondenza della cosidetta zona dorsale dei fasci di Goll e di Burdach, come pure nella parte laterale del fascio di Goll. Ora il Trepinski dimostrò precisamente nei feti di circa 25 ore evidente la mielinizzazione dei cordoni posteriori.

Anche quello che pocanzi abbiamo veduto rispetto alla mielinizzazione della corteccia, come pure nelle vie del tronco, nel talamo, nel mesencefalo e così via, corrisponde a quello che si vede nei cervelli dal 5° al 6° mese di vita fetale. Invece molto più progredita è la mielinizzazione tanto del verme quanto delle lamine cerebellari. Ed invero, fatta eccezione delle lamelle più basse del verme e delle lamelle più esterne degli emisferi cerebellari, il resto del cervelletto presentava una mielinizzazione abbastanza avanzata.

Questa indipendenza nello sviluppo cerebellare non è nuova nella storia della microcefalia; anzi, in generale, stando ai risultati degli studi macroscopici su tali cervelli, si trova che il peso del cervelletto differisce di poco da quello normale, e che quello invece del cervello si abbassa di molto fino a raggiungere un terzo od un sesto della norma. Volendo sottilizzare su questa specie di apparente antinomia, noi dobbiamo ricordare come anche nella serie animale lo sviluppo del cervello e del cervelletto non vadano punto di pari passo, anzi in molti casi avvenga appunto l'inverso.

E, certamente, l'uomo, rispetto ai mammiferi elevati, presenta un brusco sviluppo del cervello, il quale si lascia molto indietro quello del cervelletto. Si comprende dunque che un agente morboso qualsiasi, il quale mpedisca lo sviluppo dell'encefalo, farà sentire molto di più la sua azione sopra quelle formazioni che, filogeneticamente parlando, sono di data più recente.

Ove non si volesse accettare questa spiegazione, che si adagia così bene nella teoria dell'evoluzione, bisognerebbe ricorrere ad altra ipotesi. Si potrebbe, ad esempio, supporre che un elemento meccanico impedisca soltanto lo sviluppo del cervello, e lasci libero quello del cervelletto. Ma gli studi dei crani microcefalici sono tutt'altro che favoreveli a quest'ipotesi.

Ond'è che mi pare più opportuno tenersi alla prima, la quale, meglio di qualunque altra, risponde allo stato attuale delle nostre conoscenze scientifiche.

Debbo, prima di porre fine a questa breve nota, porgere le mie più vive grazie al prof. Giovanni Mingazzini, il quale volle, cortesemente come come sempre, porsi a mia disposizione, a fine di facilitarmi il còmpito che mi era prefisso.

SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE

TAVOLA I.

FIG. 1. — *Taglio trasverso del midollo lombare* — Manca la mielinizzazione del terzo dorsale dei cordoni posteriori. Difettano quasi completamente di mielina i cordoni laterali, mentre nei cordoni anteriori esiste un maggior numero di fibre midollate, specialmente nella parte periferica.

Ca, cordone anteriore - *Cl*, cordone laterale - *Cp*, cordone posteriore.

FIG. 2. — *Taglio trasverso del midollo cervicale* — La mielinizzazione è molto più avanzata nei cordoni posteriori e laterali. Di questi ultimi specialmente il fascio cerebellare diretto è provvisto di molte fibre a mielina.

Ca, cordone anteriore - *Cl*, cordone laterale - *Cp*, cordone posteriore.

TAVOLA II.

FIG. 3. — *Taglio frontale del bulbo e del cervelletto a livello della loro parte media* — Nel bulbo mancano le piramidi, i festoni dell'oliva e le fibre arciformi interne ed esterne. Manca quasi del tutto la mielinizzazione del verme. Sono poco ricchi di mielina gli assi centrali delle lamelle cerebellari, come pure ne è povero il peduncolo del nucleo dentato.

Nd, nucleo dentato - *V*, verme - *Nmd*, nucleo midollare del cervelletto - *Fl*, flocculus - *Oi*, oliva inferiore - *P*, piramidi.

FIG. 4. — *Taglio trasverso del mesencefalo in corrispondenza del nucleo rosso e comprendente anche gli emisferi cerebrali* — I ventricoli cerebrali sono molto dilatati. È appena accennata la mielinizzazione della base degli assi midollari delle circonvoluzioni. Le eminenze bigemine anteriori mancano di mielina. Sono invece bene mielinizzati il lemnisco superiore, le fibre del nucleo rosso e quelle radicolari dell'oculomotore.

Vl, ventricolo laterale - *Ls*, lemnisco superiore - *Nr*, nucleo rosso - *Plp*, piede del peduncolo.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*
(48)

TAVOLA I.

c.a.
c.l.
c.p

Figura 1.

c.a
c.l
c p

Figura 2.

TAVOLA II.

Figura 3.

Figura 4.

Anno XII Roma, marzo 1905 Vol. XII-M. (fasc. 3).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Prelezione al corso di clinica medica generale

del prof. ACHILLE DE GIOVANNI

(Anno 1904-905)

raccolta dal laureando A. BERTI

Epilogo di venticinque anni di insegnamento clinico nell'Università di Padova.

Giovani dilettissimi!

Il vostro saluto così cortese e festoso, che non dubito sia espressione di sincera benevolenza, a me reca il migliore conforto al quale possa ambire negli ultimi anni che ancora mi restano di vita. Ve ne ringrazio mentre confido che in quest'aula si moltiplicheranno e diventeranno sempre più saldi i nostri rapporti di reciproca stima e di consenso negli intenti scientifici.

Mi sono proposto di fare oggi un breve epilogo dell'opera mia nei venticinque anni di insegnamento che ho l'onore di impartire da questa cattedra.

Ognuno conscio del proprio dovere, a periodi, magari ogni ventiquattro ore, fa in cuor suo ciò che direbbesi un esame di coscienza; e quando

si hanno severi impegni col pubblico, come noi che insegniamo, credo un dovere fare a grandi periodi un esame retrospettivo dell'opera propria.

Io lo farò innanzi a voi dopo un quarto di secolo di insegnamento, non nascondendo che mi balena davanti l'augurio a me stesso di trovarmi fra altri venticinque anni a ripetere la ricapitolazione dell'opera mia scientifica, perchè tra voi sento rinascere in me l'amore alla vita, il trasporto al lavoro e la fede nell'avvenire della nostra scienza.

Nella prolusione al mio insegnamento da questa cattedra dissi « delle aspirazioni della clinica medica generale ». Era la esposizione sintetica di tutti i concetti che in me erano sorti ed erano venuti nettamente delineandosi nella mente, dopo una lunga serie di osservazioni e di meditazioni sopra fatti che io andava interrogando, dietro la guida dei nuovissimi assiomi della storia naturale degli esseri e della loro organizzazione.

Allora io diceva, che la clinica medica generale doveva inspirarsi ai fatti ed alle leggi della moderna morfologia. Accennava insieme al nuovo metodo della indagine clinica ed a qualche altro particolare che faceva parte del mio programma.

Fui onorato dall'approvazione della parte più competente dell'uditorio ed i miei concetti naturalistici mi fruttarono lode ed incoraggiamenti da Giovanni Canestrini, interprete e divulgatore fra di noi delle dottrine darwiniane.

Meditando sui fatti e sulle dottrine scientifiche, era venuto nel profondo convincimento che le concezioni generali ippocratiche coincidevano colle rivelazioni dei fatti della natura, quindi mi parve opera degna dei tempi rifare la osservazione dei fatti della clinica, attenendomi ai concetti fondamentali tradizionali, resi più vasti, più concreti, più efficaci dalla scienza dei giorni nostri.

Compito assai vasto e grave, indubbiamente sproporzionato e superiore alle mie ristrette possibilità ed alle mie modestissime forze; ed io lo so e lo sapeva anche quando mi affacciava le prime volte al programma che si era, quasi spontaneamente, sviluppato dentro di me ed al quale necessariamente mi veniva adattando.

Come quegli che nasce fornito di certe abitudini corporali conforma ad esse il suo tenore di vita, così fatalmente avviene che le energie del pensiero si esercitino di preferenza sopra un determinato indirizzo. Ciò che monta in ogni caso è avere la coscienza delle proprie forze e quindi la prudenza nell'adoperarle. Però mi tenni sempre lontano dalla presunzione di bastare da solo al compimento dell'ardua impresa.

Voi intanto avete compreso che l'indirizzo morfologico costringe alla osservazione metodica di tutto l'insieme dell'organismo ed avvia ad un assiduo lavoro di critica scientifica sopra i fatti della osservazione e sopra le teorie. Per questo nelle nostre formole diagnostiche voi udite in quest'aula pronunciare il genere della malattia e dopo ricordare le particolari condizioni inerenti al tipo morfologico dei pazienti.

Io vi assicuro che, così facendo, i nostri infermi in ogni caso si possano riguardare come i nostri veri maestri, in quanto essi ci apprendano qualche cosa che non è mai scritto sopra i trattati di patologia interna.

Ricordo che attenendomi a questi concetti, mi avvenne di criticare la teoria della fermentazione, proposta dal Polli di Milano per spiegare la genesi ed il decorso e la cura della febbre tifoide, mentre io stesso l'accoglieva fiduciosamente. I fatti clinici ed anatomici, mi dimostravano che in ogni caso spiccava la influenza della individualità e che la cura non corrispondeva affatto alle vedute teoriche. Io ebbi forti contraddittori; ma più tardi lo stesso Cantani confessava che s'era lasciato sedurre dal *post-hoc ergo propter hoc*.

Intorno a quel tempo io aveva studiato un altro argomento, il classico argomento del salasso nella pneumonite e mi era convinto, sempre allo studio della individualità, che il salasso era stato a torto abbandonato, perchè aveva constatato che possono darsi reali indicazioni per la sottrazione sanguigna.

Quando venni ad insegnare clinica medica a Padova mi sono trovato fra alcuni pochi salassatori sistematici e fra i molti sistematici abolizionisti. Naturalmente io non era nè cogli uni nè cogli altri; non mi persuadeva il verbo ultramontano per abbandonare il salasso quando ne vedeva la indicazione, e se lo praticava, certo non mi inducevano le teorie di un tempo.

Non farà quindi maraviglia se qualche volta io mi sono trovato, dirò così, fra due fuochi, essendo le indicazioni terapeutiche da me seguite, desunte, non solo da dati sintomi, ma anche dai criteri morfologici somministrati dai singoli casi morbosi.

Ebbene, ora io posso affermare, che gli abolizionisti del salasso si sono ricreduti e che dal canto mio ho sempre più confermata la verità della massima, che la indicazione del salasso viene, oltre i sintomi, anche dal criterio morfologico individuale, per il quale acquistano una speciale significazione. In proposito mi appello a tutti i miei allievi, davanti ai quali ho sempre posta la questione terapeutica come un progetto sperimentale: se è vero che questa o questa circostanza morfologica determina la gravezza del

fatto morboso, lo dimostreremo colla cacciata di sangue generale o locale.

Non v' ha dubbio, in molti casi la luce che i concetti della storia naturale projettano sopra certi problemi che ci presenta la clinica, si può paragonare a quella del microscopio, per cui alcuni gruppi di elementi non solo possono essere constatati, ma possono anche sorprendersi nella intimità dei loro rapporti istologici.

Attenendomi al concetto naturalistico della *differenza individuale*, anche nella clinica ho potuto apprezzare la verità del pensiero di Virchow, che non vi è la infiammazione, ma che vi sono le infiammazioni. E se bene edotti dei fatti della patologia generale, voi assistete allo sviluppo del processo infiammatorio in differenti tipi morfologici, resterete convinti della importanza che in ciascuno spiega la particolare costituzione morfologica.

Per ciò nel fare ragione di certi quadri morbosi e di certi sintomi, accoglieva con grande diffidenza e criticava le molte teorie che via via si presentavano. Nel grande mare della scienza io saldo al mio programma, come navicella all'àncora, ho veduto molte bandiere passarmi davanti ed oltre, ma prima o poi urtare contro scogli e travolgersi.

Intanto io constatava, che le mie ricerche sulla patologia del simpatico, accolte con diffidenza e da qualcuno dei maggiorenti messe in cattiva luce, venivano a poco a poco a costituire materiale di patologia clinica e così al posto dove ho veduto cadere una teoria, ho veduto poscia sostituirsi fatti che aveva constatato, oppure intuito.

La microparassitologia veniva prestando alla patologia gli elementi per comporre le dottrine parassitarie.

Non ho d'uopo di ricordare quanti fatti, quante dispute, quante applicazioni sieno state portate in campo da tutte le parti, ma devo ricordare come io, accettando i fatti mi astenessi sempre dalle assolute conclusioni.

Non poteva e non doveva mettere in dubbio la esistenza dei microparassiti, ma non mi ha mai ispirata la piena fiducia il metodo sperimentale. Ne dirò poi le ragioni, per intanto vi dirò, che nei primi tempi della dottrina parassitaria si faceva ammettere che dalla presenza dei microbi nei vasi capillari degli organi, potessero venire meccanicamente prodotte alterazioni circolatorie e nutritive degli organi. Ciò non mi pareva conforme in tutto alla biologia dei parassiti, quindi l'anno 1886 aprii il mio corso con una prelezione per dire quello che a me pareva si dovesse indagare prima di teorizzare come si andava facendo: e sosteneva che oltre il bacterio, si avrebbe dovuto tenere calcolo di materiali da esso portati e prodotti.

Ma è scritto che si debba giurare sempre in *verba magistri*, quindi parve che io dicessi cosa fuori di proposito. Ora non v'ha dubbio, tutte le ricerche e le discussioni si aggirano intorno ai processi biochimici che hanno luogo nell'organismo fra l'ambiente ed i bacterî.

Ma sebbene vedessi così realizzato un mio pensiero, la teoria parassitaria non mi pareva che potesse senz'altro venire in tutto applicata alla Clinica. Anche nella sua seconda fase vedeva continuato lo stesso metodo sperimentale, che, come dissi, non mi ispirava piena fiducia.

E qui posso dirne le ragioni.

Devo ripeterlo, io non metto dubbio alcuno sui fatti, sia che riguardino i bacterî, sia che riguardino i processi chimici che dalla loro presenza nell'organismo possono svilupparsi ed influire sull'organismo medesimo. Ma se male io non mi appongo, credo che la teoria parassitaria riposi sopra fatti veri, ma troppo generalizzati; che la provenienza dei bacterî che si trovano nel corpo umano, non sia stata esattamente accertata in ogni occasione; che ciò che avviene di alcuni bacterî si sia ammesso per analogia per tutti gli altri; che siano state affrettate alcune, anzi molte affermazioni nel campo della clinica, prima di conoscere interamente la biologia dei bacterî.

Questi dubbi mi hanno sempre trattenuto dall'accogliere fiduciosamente ed applicare, come generalmente viene applicata, la dottrina parassitaria.

Intorno alla origine, alla provenienza dei bacterî che possono trovarsi nel corpo umano nel corso di molte malattie, io mi sono chiaramente espresso fin da quando stampava la prima edizione della Morfologia del corpo umano. Prima di concludere che in ogni caso hanno origine esogena, si doveva escludere che vi fossero casi nei quali, non essendo assolutamente provata la provenienza esogena, potesse anche essere endogena.

In questo pensiero io non venni già per amore di critica, ma per logica esigenza di un principio di biologia, sul quale si è passati sopra indifferentemente. Se noi infatti ricordiamo che la cellula è un organismo che è venuto formandosi per simbiosi di bioblasti (Altmann), od altrimenti detti plastiduli (Maggi), non possiamo *a priori* escludere, che per disgregamento della cellula, colpita da processo involutivo, questa si decomponga in elementi primordiali, i quali, decaduti dalla loro costituzione chimica in mezzo ad un ambiente patologico alla sua volta, possono assumere caratteri morfologici e fisiologici particolari.

Secondo me, la teoria parassitaria doveva farsi forte anche contro questa obbiezione; ma ancora io la presento dopo anni senza udire, senza

leggere mai una confutazione veramente scientifica. Invece durante gli ultimi anni del *mio quarto di secolo*, ho notato che molti particolari della teoria dominante sono stati scossi, altri si vanno modificando e, se non erro, anche le grandi speranze, i molti entusiasmi concepiti sulle più assolute affermazioni della teoria, sono venuti intiepidendo.

Un'altra obbiezione io faceva da tutti i tempi sul metodo sperimentale. Ho sempre sostenuto, che gli esperimenti sugli animali inferiori non hanno il valore assoluto, decisivo per risolvere problemi di patologia umana, che dalla patologia sperimentale si volle a loro attribuire. La dottrina della evoluzione nel senso morfologico ed anche biochimico, mi imponeva il dubbio, cui la scienza venuta progredendo mi ha maggiormente confermato.

Però mi piace dichiararvi, che non ho pentimenti per la critica che ho adoperato in ogni occasione che l'insegnamento clinico ed i fatti clinici mi offrivano.

Lo scopritore del bacillo della tubercolosi ha sollevato il più grande rumore ed ha sconvolto interamente la dottrina generalmente professata. Per le ragioni ora accennate, riguardai la nascente teoria con grave sospetto e lo dissi narrando in un giornale della famosa scoperta. Per me il reperto del bacillo era un fatto, il quale doveva molto e molto discutersi; quello che veniva poi tessendosi intorno al bacillo, era precoce, esagerato ed anche fantastico.

Quello che io dico è storico; basti dire, che tutto il dramma della tubercolosi, considerato nelle parti concernenti l'individuo e concernenti la società, venne concentrato nelle colture del bacillo e nelle esperienze sui conigli, sulle cavie, ecc. I fatti della patologia umana e quelli della patologia sociale dovevano essere quali i risultati delle colture del bacillo e degli esperimenti facevano essere. La esperienza clinica presso che zero; la disposizione alla tubercolosi, zero. Il bacillo è contagioso; l'infermo di tubercolosi è il focolaio di produzione del contagio e lo diffonde colle sue secrezioni, tossendo, perfino coi baci; però bisògna temerlo, isolarlo, fuggirlo.

Quanto poi alla cura, lo stesso scopritore del bacillo propose una linfa di sua fattura, della quale doveva dirsi specifica, miracolosa l'azione!

In tutte queste cose veniva infervorandosi il mondo medico e profano ed in gran numero pellegrinavano a Berlino e tornavano entusiasti. Poco dopo in un gran volume si raccoglievano i fatti relativi alle cure maravigliose.

Io diffidava di tutto. Non volli andare a Berlino e mi limitai a farmi pervenire una sufficiente quantità di linfa per istituire le mie esperienze.

Non dirò se abbia messa la più scrupolosa diligenza nel condurre le mie osservazioni, che ho continuato fino a quando mi parvero soddisfatte le esigenze dell'esperimento clinico.

Non vi farò tutte le considerazioni che meriterebbe l'argomento, mi limiterò a dirvi, che non ho potuto constatare la decantata virtù curativa della linfa. Vi dirò, che mentre attendeva colla maggiore diligenza alle esperienze cliniche, taluno che era tornato entusiasta da Berlino, insinuava ai miei discepoli che io non sapeva sperimentare, nè osservare; che dopo che esposi al R. Istituto Veneto il risultato delle mie osservazioni, venni quasi scomunicato dai più fieri e loquaci rappresentanti della scuola germanica in Italia; finalmente vi dirò, che dai medici adoratori delle novità terapeutiche, venni alla lettera *boicottato*. Io per questo non mi sono allontanato, insegnando, dai convincimenti che scienza ed esperienza mi avevano dettato ed anche intorno a questo non ho pentimenti.

Mentre si avvicendavano questi avvenimenti, io mi raccoglieva sotto l'egida dei grandi principî fondamentali della storia naturale degli esseri, quasi chiedendo il giudizio sull'opera mia e sopra i miei pensamenti e, meditando, mi veniva sempre più chiara la visione delle cose e la ragione del rapido succedersi di tanti fatti sperimentali, di tante teorie e di altrettante delusioni.

Siamo sempre a questo: Non si può comprendere interamente, esattamente il fenomeno fisiologico, il fenomeno patologico e tanto meno il fenomeno complesso fisiopatologico limitando lo studio, l'osservazione, l'esperimento a qualche particolare staccato dall'insieme dell'organismo, tolto dall'ambiente col quale ha rapporti biologici indissolubili e portato in altro differente ambiente.

Per vedere nel bacillo la tubercolosi umana nella sua interezza, bisogna prima avere studiati, o almeno intuiti, tutti i possibili rapporti del bacillo medesimo coll'ambiente organico, dal quale deriva, essendone una emanazione naturale.

Qui mi ricordo un pensiero di un grande pensatore, naturalista e poeta, il Goethe: anche un piccolo e comune particolare può dare al poeta la più alta inspirazione, quando di questi la mente chiara e vasta ne intuisca i rapporti che può avere col mondo. Così è nel campo delle indagini naturali: l'oggetto il più semplice, il più comune sottoposto alla ricerca, condurrà a constatare, o ad intuire i rapporti che ha, o può avere, se venga considerato in tutti i lati per cui si collega naturalmente con tutti gli altri, dai quali per ragione di studio venne isolato.

Fermo in questi miei concepimenti fin dal 1881, alla prima riunione degli igienisti italiani in Milano, mi sono studiato di mettere in evidenza gli argomenti tratti dalla biologia dell'individuo e dalla sociologia, per concretare proposte che mirano ad iniziare la lotta contro la tubercolosi. Anche allora le mie parole caddero nel vuoto ed il progetto per un istituto di profilassi, che unitamente al compianto dottor Achille Sacchi, spirito colto ed eletto quanto altri mai, venne presentato al Governo, andò smarrito fra... le carte inutili. Pochi anni dopo iniziarono in Francia i congressi per lo studio della tubercolosi e venne poi l'allarme da tutte parti ed il cominciamento della lotta contro la tubercolosi.

Parola d'ordine partita dal quartiere generale era: limitare, soffocare, distruggere il bacillo, il contagio; isolare i tubercolosi, evitarne i contatti; sanatorî ai monti...

Fedele ai miei precedenti, scesi in campo cogli altri, ma colle mie riserve relative al programma d'azione, che da tutti i tempi spiegava ad ogni occasione nella mia scuola e che mi decisi, *mutatis mutandis*, di portare in pubblico quante volte fui richiesto di contribuire alla lotta iniziata con opportune conferenze.

Il mio pensiero era ed è questo: Scopo della lotta qual'è? La redenzione dei predisposti alla tubercolosi. Però pareva a me e pare tuttavia, che il programma dalla maggioranza accolto non bastasse allo scopo; prendere di mira il solo contagio e sognare i Sanatorî-Tipo come rimedio dei rimedi, non fosse adeguato allo scopo. Quindi io sopra tutto insisteva sul mio programma di profilassi quale si presentava prendendo di mira la esistenza della predisposizione alla tubercolosi e la possibilità di trasformare i predisposti secondo la interpretazione delle leggi della evoluzione degli organismi e la conoscenza dei mezzi atti a favorirla.

Pochi veramente hanno compreso il mio programma e pochissimi lo hanno accolto.

Ciò non di meno, io non mi sono rimosso da miei propositi. Da un lato l'osservazione clinica mi confortava sempre più nelle mie convinzioni intornò alla versatilità del processo tubercolare, alla importanza molto relativa del contagio ed intorno alla necessità di alcune cure strettamente mediche in certi determinati casi; dall'altro lato mi venivano buone alcune osservazioni di cure preventive per mia iniziativa eseguite, per cui quando mi si presentò l'occasione, diedi opera perchè il comitato padovano per la lega nazionale contro la tubercolosi, in luogo di isterilire nel sogno del Sana-

torio-Tipo, esperimentasse una parte, la fondamentale, del mio programma. *L'esperimento dura da tre anni coi risultati più confortanti.*

Quanto ai sanatori-tipo, io oso dire, che non sorgeranno mai a scopo di lotta contro la tubercolosi e saranno sostituiti da ben altra istituzione, rispondente alle esigenze degli organismi predisposti ed alle esigenze sociali, non a quelle della teoria dominante.

L'accento di profonda convinzione e di fede inalterabile col quale pronuncio queste parole, vi prova che anche in questo gravissimo argomento i principî della nostra scuola non ci hanno condotto a fare ipotesi e proposte insostenibili ed invece ci hanno trattenuto nella realtà delle cose, e spererei, bene interpretandole.

Per questo intorno ad alcune ricerche che si vanno facendo per scoprire la ragione biochimica, la quale spieghi dati fatti morbosi, oppure conduca a trovati che dovrebbero essere specifici contro la tubercolosi, io ammiro la fede, la costanza ed anche la carità che inspira, ma penso fermamente che tali indagini sono per lo meno precoci e quindi distraggono da altre per le quali lo stadio attuale di sviluppo della nostra scienza ci offre precedenti sicuri, inalterabili, perchè non teorici, e dai quali possiamo, meglio osservando, salire ad altri fatti altrettanto veri.

Ma passiamo ad altro.

Fin da quando faceva le mie ricerche sulla patologia del simpatico, e di pari passo si estendeva la mia osservazione nell'ordine dei fatti della morfologia applicati alla patologia umana, presi a confutare l'assioma, che ancora vigeva, che le nevrosi fossero manifestazioni morbose *sine materia*. Mi mancava quel contingente di osservazioni mie, tutte mie, per decidermi a mettere alla luce, in forma sistematica, le mie convinzioni dottrinali. Per altro, tutti i casi che mi si presentarono durante gli anni che precedettero la pubblicazione del mio libro «Nevrosi e Nevrastenia», furono tutti sottoposti allo stesso metodo di indagine clinica e volti al medesimo scopo scientifico. E se mi do a raccogliere quello che altri studiosi della materia hanno veduto, od hanno provato, o professano, sono lieto di potervi dire che non facemmo opera vana e che anche per questo possiamo tenerci fedeli al nostro metodo clinico.

Tuttavia anche su questo argomento devo fare una chiosa: dagli altri il criterio morfologico non è, a dire il vero, sfruttato tanto quanto la scienza ci permette e si ricorre, secondo me, più frequentemente a delle ipotesi che somministra la moderna biochimica e non sempre ai fatti biochimici constatati.

Scrissi ed affermo, che alle classiche manifestazioni delle nevrosi e della nevrastenia concorrono i due principî, *che il principio morfologico deve con più esatto metodo applicarsi* e che intorno al principio biochimico occorre accertare cose che si ammettono e scoprire altre che non si conoscono. E sapete perchè? Perchè lo studio morfologico, spinto fino all'elemento istologico, si risolve in fenomeni biochimici.

Non occorre essere genî per intuire questo avvenire della scienza; è la scienza medesima che ci fa profeti. Se vi ricordate che ogni individuo rappresenta una varietà dell'essere, un errore della natura, una varietà fisiologica, necessariamente deve essere anche una varietà biochimica. L'importante sta nell'arrivare a conoscere esattamente ogni cosa, ma nel suo ordine naturale.

Così guardando la materia nostra, si evade da quel letto di Procuste nel quale il metodo strettamente empirico di un tempo ci confinava, cioè il quadro nosografico delle nevrosi; e possiamo dire, che una manifestazione qualsiasi di nevrosi si incontra in ogni individuo sotto forma, o di idiosincrasia, o di resistenza minima o massima di particolari tendenze, od istinti, ecc.

E voi ricorderete quante volte applicando al letto dell'infermo questi concetti, siamo riusciti a mettere in evidenza il meccanismo eziologico di sofferenze, che l'anamnesi anche la più diligente non ci faceva comprendere.

Io provo la più grande soddisfazione nel dirvi che, esaurita la prima edizione della « Morfologia del corpo umano » venni invitato a produrre la seconda edizione, come sapete; e questa non corretta, ma accresciuta, coadiuvato dall'opera de' miei allievi che mi assistono nell' insegnamento ed ai quali mi piace attestare pubblicamente quanto apprezzi il loro intelletto, la loro diligenza e la loro onestà scientifica. Si dava ad intendere che io voleva fare la clinica col metro..! Dopo tanti anni rispondo colla ristampa dell'opera e colle più ampie dimostrazioni del contrario che va facendo la carriera dei migliori miei allievi.

Questo è il riassunto della mia modesta opera nel corso di venticinque anni di insegnamento da questa cattedra; durante i quali molte altre cose ho appreso dalla esperienza fuori del campo scientifico, in quello sociale e della professione. Ma di queste vi faccio grazie, perchè desidero che conserviate intatti i vostri giovanili entusiasmi. Ho fatto il mio dovere sempre e con tutti e nella coscienza di ciò trovo il compenso per i torti e le palesi dimostrazioni di ostilità serenamente incontrate, perchè so che valgono a

fortificare il carattere ed a purificare le verità che si possono, prima o poi, consegnare alla propria storia.

Questo mio quarto di secolo esordiva coi più bei colori di un'aurora promettente; ma inattesa bufera distrusse la parte migliore di me! Nei giorni della più opprimente afflizione mi abbandonarono anche coloro ai quali mi univano, oltre i vincoli accademici, anche quelli dell'affetto ed ascrissi a buona ventura trovare qualche conforto nella mia scuola, in mezzo a voi.

Non devo tacere che il giorno nel quale fui condotto nell'Aula Magna, dove tutti i miei allievi ed assistenti e discepoli di un tempo e colleghi di università nostre ed estere e cittadini e rappresentanze, mi vollero tributare immeritate onoranze, quel giorno, ripeto, con insolita allegrezza nell'animo, ho fatto nuovo giuramento di devozione alla mia scuola.

Ed ora?

Rinnovo a me l'augurio di continuare l'opera mia tra voi per un altro quarto di secolo.....!

Altri argomenti, altri problemi stanno seducenti innanzi a me e se mi continuerà, come spero, la cooperazione de' miei compagni di studio e se sarò animato dalle prove della vostra fiducia, seguiterò con fervore l'opera mia.

Accenno pertanto ai problemi ricordati nella mia memoria, *Fegato e costituzioni:* accenno ai problemi che quasi spontaneamente vennero dalla esperienza terapeutica intorno all'ufficio del sistema nervoso in molti intenti terapeutici; ricordo il problema concernente la patogenesi delle varie forme delle arteriti e non voglio ricordare tanti altri per essere breve; ma non posso, chiudendo il mio discorso, trattenermi dal dichiarare, che dalla applicazione del nostro indirizzo morfologico io mi attendo interpretazioni nuovissime di altri fatti morbosi, che sono oggetto di altre specialità cliniche, ma dei quali non di raro anche a noi occorre, iniziali movenze, come sarebbero alcune anomalie psicopatiche, oppure sintomi caratteristici, come è delle malattie della pelle, ecc.

Sì, o signori, le mie convinzioni sulla bontà, sul valore scientifico del nostro indirizzo sono profonde e da queste sono condotto nella opinione, che *tutte le ricerche, in qualunque ramo della biologia umana si effettuino, hanno il più alto pregio in quanto rispondano alle esigenze della morfologia moderna.*

Anche la batteriologia applicata alla clinica non può sottrarsi al rigore del nostro indirizzo, del quale, checchè si dica, ogni ulteriore progresso della scienza farà vedere e comprendere la base naturalistica.

II.

R. Clinica medica della Università di Roma
diretta dal prof. Guido Baccelli.

Sulla vitalità dei globuli bianchi del sangue

Nuovi metodi di studio - Prime ricerche
Deduzioni in merito alla ipo- ed alla iperleucocitosi nelle infezioni

per il dott. GOFFREDO MARI, assistente.

L'importanza degli studi sulla vitalità dei globuli bianchi del sangue appare, senz'altro, manifesta, per poco si rifletta non esservi quasi fenomeno patologico che si svolga senza l'intervento di questi elementi cellulari e per poco si consideri la parte che anche le più recenti indagini assegnano all'attività, vuoi diretta, vuoi indiretta, dei leucociti, nella lotta contro gli agenti infettivi e nei processi di immunizzazione dell'organismo.

È ancor lungi dalla sua definitiva soluzione la disputa tra i fautori della teoria cellulare fagocitaria e la teoria, per così dire, umorale, che ritiene la immunità come una pura azione del siero. Orbene è lecito aspettarsi dallo studio della vitalità dei leucociti preziosi contributi i quali valgano a meglio chiarire questo problema di così alta importanza per la dottrina della difesa opposta dall'organismo alle infezioni che ne insidiano l'integrità.

A tal uopo riteniamo debba essere non senza valore determinare se gli agenti infettivi a contatto dei leucociti esplicano sui medesimi un'azione diretta od indiretta, mercè [i loro prodotti tossici di ricambio; se i mezzi medicamentosi da noi messi in opera a scopo curativo esercitino sui globuli bianchi una qualche azione, e l'indagare in che modo questa azione si esplica; ed infine quale influenza abbiano sui leucociti varie condizioni fisiche, fra cui principale quella delle temperature e massimamente la reazione febbrile dell'organismo.

Nè a ciò soltanto si limiteranno i vantaggi che possono attendersi dallo studio della vitalità dei globuli bianchi del sangue; anche dal lato clinico-

diagnostico esso ripromette utili frutti ove si riesca a cogliere le modificazioni che tale vitalità subisce nei vari momenti della lotta contro i diversi agenti morbosi.

Il campo delle ricerche al riguardo è dunque assai vasto ed anche solo una rapida esplorazione di esso, quale noi intanto ci proponiamo, richiede lavoro considerevole e tempo non breve.

I.

Scorrendo le pubblicazioni venute in luce negli ultimi decenni si resta sorpresi dall'immenso sviluppo assunto dalla letteratura ematologica, per quanto sopratutto concerne la morfologia e la struttura degli elementi bianchi del sangue, sia negli stati normali che nei patologici; ma non altrettanto rapido è proceduto lo studio fisio-patologico di queste unità viventi e ben poco è noto della loro vitalità e delle cause che la modificano.

Non che di tali ricerche non si apprezzasse l'utile; ma difettava un metodo adatto d'investigazione. Non pertanto non sono mancati tentativi, tutti basati sull'osservazione dei movimenti ameboidi del leucocito vivente. Finchè questi movimenti persistono, niun dubbio che debba persistere anche la vita della cellula; ma per quanto dimostrativi i fenomeni di motilità allorchè sono constatabili, altrettanto insufficiente è l'assenza di essi per fornire un giudizio della cessazione della vita. In quanto che e la bassa temperatura e fatti meccanici ed altre molteplici cause possono paralizzare e rendere meno evidente l'attività dei pseudopodi, mentre ancora il globulo bianco è nel suo pieno vigore di vita.

Ma astraendo da ciò, è incontestabile che il seguire i movimenti ameboidi al microscopio, col tavolino riscaldato, richiede un'osservazione estremamente paziente, faticosa, estenuante, e che nella pratica non potrà mai raggiungere una vasta applicazione.

Ne emerge la necessità di adottare per tal genere di studi altri criteri e metodi che rendano agevole e a colpo d'occhio evidente lo stato di vita o di morte della cellula.

Codesto metodo ci è fornito in modo mirabile dalla proprietà che hanno le cellule, poste a contatto di alcune sostanze coloranti, di non assumere nessuna colorazione finchè sono viventi e di colorarsi in tutto od in parte (nucleo) non appena morte.

Spetta ad Ehrlich il merito di aver messo in luce la proprietà delle cellule viventi, di ridurre le sostanze coloranti trasformandole in combinazioni scolorate. Il potere riducente della cellula deve ritenersi come l'espressione del suo bisogno di O e lo prova il fatto che il potere stesso si affie-

volisce grandemente in presenza di ricca quantità di questo elemento, mentre si rende più evidente con la sua esclusione.

Il processo per cui la sostanza colorante viene trasformata in una combinazione scolorata (leucobase) non consiste nella sottrazione diretta di atomi di O al colore; nel liquido ambiente avviene invece una scomposizione della molecola di H^2O e mentre la cellula si appropria l'O di cui abbisogna per vivere, i due atomi di H vengono assunti dalla sostanza colorante, producendosi in tal guisa una riduzione indiretta della medesima.

Esposte all'aria le sostanze decolorate, riacquistano, salvo qualche eccezione (verde diazina), il loro primitivo colore.

Le sostanze colorate che più facilmente vengono ridotte sono le basiche e tra queste le più generalmente usate sono il rosso neutro ed il bleu di metilene, preferibili anche perchè meno venefiche per il protoplasma. E la loro riduzione si compie meglio in soluzione alcalina che non in soluzione neutra od acida.

Fu dibattuto se veramente il protoplasma vivo resta sempre scolorato a contatto delle sostanze coloranti facilmente riducibili: sta di fatto che oltre le sostanze albuminoidi estranee incluse nelle cellule per fagocitosi (Plato) possono assumere il colorito col rosso neutro anche i granuli propri delle cellule, i quali non tutti sono, indubbiamente, di natura paraplasmatica come i granuli zimogeni del pancreas, ma alcuni di essi sembrano costituiti da vero protoplasma funzionante. Certo vi hanno nei bacteri vivi e semoventi (Nakanishi) dei granuli, che assumono il colorito col bleu di metilene e che Nakanishi ritiene granuli generanti spore, granuli sporogeni dei bacilli. Infine è noto per gli studi di Ehrlich che il protoplasma vivente delle cellule nervose gangliari ed il cilindro assile si colorano col bleu di metilene.

Il fenomeno della colorazione di un qualche tessuto o di parti cellulari — siano queste sostanze estranee incluse nel corpo della cellula, o parti costituenti e funzionanti della cellula medesima — è designato col nome di « colorazione vitale ».

Il protoplasma vivente adunque, come i fatti addotti dimostrerebbero, può assumere vitalmente il bleu di metilene, il rosso neutro, ecc. Ma lo stesso non avviene per i nuclei cellulari. Casi di colorazione sicuramente vitale dei nuclei con dette sostanze non sono noti; cosicchè si ritiene che « sempre vi ha una colorazione del nucleo sol quando sono sopraggiunti segni sicuri della morte della cellula » (Michaelis) (1).

Il criterio che fa della colorazione del nucleo l'espressione della morte della cellula viene naturalmente adottato anche per i globuli bianchi del sangue. E gli autori che si sono occupati della colorazione vitale di detto

(1) L. Michaelis. *Einführung in die Farbstoffchemie für Histologen* (1902).

tessuto sono omai tutti concordi nel ritenere che il nucleo dei leucociti non si colora durante la vita della cellula; ma assume rapidamente il colore tosto che essa muore.

Per la colorazione vitale del sangue furono dai vari autori usati metodi diversi.

Arnoldt, dal midollo secco di sambuco, taglia col microtomo sottilissimi dischi, che dopo aver fatto bollire, a scopo di sterilizzazione, in una soluzione al 0.7 °/₀ di cloruro di sodio ed asciugati, mette nel centro di un copri-oggetti sterile; quindi vi pone sopra una gocciolina di sangue ed applica il vetrino così preparato su un porta-oggetti a vaschetta chiudendone i margini con vaselina. Aggiungendo al preparato alcuni granuli di bleu di metilene e di rosso neutro si può osservare la colorazione vitale.

A. Wolf, studiando i movimenti ameboidi nella miscela di Deetjen (agarsalzgemenge), trovò opportuno servirsi della colorazione vitale, che egli otteneva tingendo con le sostanze coloranti, la miscela suddetta.

Pappenheim si è valso del bleu di metilene o del rosso neutro in sostanza che poneva in quantità minime sul porta-oggetti, su cui poi applicava il vetrino col preparato di sangue e ne chiudeva i margini con la cera.

Plato, allo scopo di colorare i gonococchi nell'interno dei leucociti, si è servito di una soluzione di rosso neutro assai diluita (un cmc. di una soluzione acquosa di rosso neutro, satura a freddo in 100 cmc. di una soluzione fisiologica di cloruro sodico) che poneva in un porta-oggetti a vaschetta insieme al secreto uretrale.

Un notevole progresso nella tecnica della colorazione vitale è segnato dal metodo di Nakanishi; però già Uhma, quasi contemporaneamente a lui, si era valso di un metodo analogo, allo scopo di ottenere nel pus una colorazione differenziale tra i gonococchi di Neisser ed altri bacteri.

Nakanishi (1) spalma su un porta-oggetti una soluzione acquosa satura a caldo di bleu di metilene nel modo che segue: ne fa cadere una goccia sul porta-oggetti, strofina con pannolino o con carta da filtro alcune volte in un senso e nell'altro, poi prima che la sostanza colorante si dissecchi ne asporta l'eccesso in modo che il vetrino resti di un colorito bleu-cielo. Oppure spalma il porta-oggetti con una soluzione di bleu di metilene quasi bollente e dopo seccato pulisce con un pannolino asciutto fino a che si è ottenuta l'opportuna *nuance* di colore.

Sui porta-oggetti così preparati mette il liquido da esaminare e copre col vetrino.

---

(1) K. Nakanishi. *Vorläufige Mitteilungen über eine neue Färbungsmethode*, ecc. (Münch. med. W. 1900, n. 6).

Rosin e Bibergeil (1) hanno ancora perfezionato il metodo spalmando di colore il copri-oggetti, disponendo su questo il sangue in sottile strato, poi rovesciandolo su un porta-oggetti concavo e chiudendone i margini a tenuta d'aria con paraffina.

Essi si servivano possibilmente di soluzioni alcooliche o acquose concentrate e le spalmavano sul copri-oggetti col margine di un altro vetrino; questo veniva bagnato nella soluzione colorante, poi tenendolo ad angolo leggermente acuto, si faceva scorrere sulla superficie del copri-oggetti da spalmare col colore. Evaporato l'alcool il colore appare sul copri-oggetti come una leggera tinta (ombra), che si rende evidente osservando su fondo bianco.

Anche il sangue viene successivamente disposto sul porta-oggetti in leggero strato, in modo analogo, col margine di un vetrino, ed il preparato si applica infine sul porta-oggetti cavo, circondandolo con vaselina per impedire l'evaporazione. « Così si riesce a mantenere il sangue per lungo tempo fresco ed in principio persino vivente e ad ottenerlo poi colorato nel modo che si dirà più sotto ».

Con gli anzidetti metodi furono studiate varie particolarità, le quali con la colorazione vitale si rendono meglio evidenti che con le comuni colorazioni a secco; singolare interesse offrono in proposito le osservazioni di Rosin e Bibergeil sui fenomeni che precedono la morte dei leucociti trattati con diverse sostanze coloranti basiche ed acide.

Dei fatti messi in luce da questi autori rileveremo soltanto i seguenti:

I leucociti, nelle preparazioni col sudescritto metodo, mostrano da principio il loro protoplasma tinto debolmente in bleu; ma ben presto espellono il colore che forse li aveva impregnati in forma di leucobase: questo penetra nei globuli rossi circostanti che si tingono intensamente in bleu, cosicchè si vede la cellula bianca circondata da un anello di emazie di colorito bleu intenso (zona cromofora). Questo fenomeno si ha coi leucociti polinucleari e con le mastzellen, mentre nei linfociti d'ordinario non si osserva. Successivamente i movimenti ameboidi dei polinucleari a poco a poco si perdono e si rigonfiano (rigonfiano meno le cellule eosinofile, mai le basofile); in alcuni leucociti si può osservare il fenômeno singolare di un vivacissimo movimento dei granuli e infine il leucocito prende la sua colorazione definitiva, mentre gli eritrociti che avevano assunto il color bleu, si scolorano nel corso di minuti.

---

(1) Priv. Doz. H. Rosin e D.r E. Bibergeil. *Ergebnisse vitaler Bluthfärbung.* Deutschen Med. W. 1902, n. 3-4 (contiene varie citazioni letterarie relative alla colorazione vitale).

Nei leucociti polinucleari la colorazione avviene spesso in forma esplosiva inquantochè, mentre ha luogo una contrazione, visibile al microscopio, del corpo cellulare, il nucleo si colora improvvisamente in bleu. Il protoplasma della cellula rimane scolorato e solo qua e là in alcuni leucociti si scorgono scarsi granuli colorati in bleu. Anche il corpo delle eosinofile rimane scolorato.

Nelle mastzellen i granuli vanno successivamente colorandosi di un violetto intenso (colorazione metacromatica) mentre i nuclei appariscono di debole colorito bleu; i granuli ne circondano la zona chiara, come un anello.

Un gruppo di cellule mononucleari che non sono linfociti, ma vanno annoverate tra le forme di passaggio (übergangsformen), le quali prima della colorazione sono parimenti circondate dalla zona di eritrociti colorati, mostrano un nucleo rotondo intensamente colorato ed un protoplasma relativamente ampio, traversato da granuli filamentosi.

Nei linfociti ha luogo fin da principio una colorazione sempre più intensa dell'orlo protoplasmatico; a poco a poco si colorano anche i loro nuclei e si mantengono per più giorni definitivamente colorati nel modo che segue: nucleo bleu con un piccolo nucleolo più oscuro, rotondo, sito eccentricamente ed uno strato protoplasmatico bleu scuro d'aspetto alquanto lamelloso e sfrangiato.

Per le particolarità che riguardano gli altri elementi del sangue e degli stessi leucociti cimentati con altre sostanze coloranti rimandiamo allo scritto originale degli autori.

Nakanishi (1) avrebbe poi constatato col mezzo della colorazione vitale che il sangue di un individuo sano contiene circa dal 3 al 5 % di leucociti morti (o presso a morire) di cui la maggior parte polinucleati neutrofili, mentre i linfociti sarebbero tutti o quasi tutti vivi.

Il sangue di bue difibrinato e tenuto nel refrigerante conservava già dopo dieci giorni molti leucociti vivi scolorati e con evidenti movimenti ameboidi. Lo stesso fatto si verificò nel sangue dell'uomo e di altri animali. Negli essudati si sarebbero trovati persino dopo quattro settimane, leucociti viventi, sebbene in scarso numero.

La temperatura di 50 centigradi dopo circa mezz'ora di azione sul sangue produceva tosto la morte di tutti i globuli bianchi.

Chiudiamo questa breve rassegna bibliografica con un cenno sul metodo bioscopico di Neisser e Wechseberg (2) metodo che si scosta note-

(1) K. NAKANISHI. *Beiträge zur Kenntniss der Leucocyten und Bacteriensporen.* Munch. med. W. 1900, n. 20.

(2) M. NEISSER u. F. WECHSEBERG. *Ueber eine neue einfache Methode zur Beobachtung von Schädigungen lebender Zelle und Organismen.* Munch. med. W. 1900, n. 37.

volmente da quelli adottati dai precedenti, inquantochè consente di osservare il fenomeno della morte dei leucociti ad occhio nudo, senza ricorrere all'esame microscopico.

N. e W. si procuravano dei leucociti in gran numero ed isolati dagli altri elementi del sangue, provocando nel cavo pleurico di un coniglio un essudato asettico mercè l'iniezione di aleuronato.

Introducevano in un tubicino da saggio, stretto, per esempio $^1/_2$ cmc. di questo essudato, lo diluivano poi con una soluzione fisiologica di Na Cl fino ad un volume totale di liquido uguale a 2 cmc.; vi aggiungevano una goccia di una soluzione tenue di bleu di metilene ed infine vi versavano uno straterello di paraffina liquida allo scopo di sottrarre il miscuglio dal contatto dell'O dell'aria. Posto il tubicino nel termostato, se i leucociti eran vivi, in capo a poco tempo, press'a poco due ore, lo strato inferiore del liquido tinto col bleu di metilene si decolorava; ma se uccidevansi previamente i leucociti, col calore o con qualsiasi altro mezzo — per esempio nel caso degli autori, mercè la leucocidina stafilococcica — allora il liquido rimaneva bleu, segno questo indubbio che i leucociti avevano perduto il loro potere riducente.

*
* *

Metodo macroscopico. — Nell'iniziare le nostre ricerche sulla vitalità dei globuli bianchi del sangue noi prendemmo le mosse appunto dal testè citato metodo bioscopico, basandoci però su un principio diverso da quello di Neisser e Wechseberg, sul principio cioè di utilizzare quale indice della durata della vitalità dei leucociti non il fenomeno della riduzione macroscopica della soluzione di bleu di metilene, ma quello invece della successiva sua ricolorazione dopo la loro morte, ricolorazione che ha luogo allorchè l'accesso all'O non è impedito dalla chiusura con uno strato di olio di vaselina, rimanendo perfettamente libero il contatto dell'aria atmosferica col liquido.

E per procedere con ordine, noi pensammo anzitutto che non fosse necessario isolare i leucociti dagli altri elementi del sangue per osservare il fenomeno della riduzione; sarebbe semplicemente bastato procurare nel sangue raccolto in un tubicino la separazione di uno strato di leucociti dai globuli rossi mercè la centrifuga.

I leucociti che si raccolgono sulla parte superiore del sedimento in immediato contatto colla soluzione colorata avrebbero dovuto manifestare su questa il loro potere riducente.

Nel procedere all'esperimento fu mescolata al sangue nell'atto della sua fuoriuscita una soluzione tenue di bleu di metilene in ossalato di sodio all' 1 % e questo allo scopo d'impedire la coagulazione.

Avvenne quanto era stato preveduto: la colonna liquida del tubicino, al di sopra del sedimento si decolorava nello spazio di circa due ore, come negli esperimenti di N. e W.

È da notare che la decolorazione non si inizia sempre ad immediato contatto col sedimento; ma spesso un poco più in alto; ciò verosimilmente per il fatto che con una limitata centrifugazione non tutti i leucociti vengono perfettamente depositati e mentre quelli rimasti sospesi nel liquido per procurarsi l'O devono più subitamente procedere alla riduzione del bleu di metilene, gli altri invece dello strato più infimo lo fanno solo più tardi, potendo intanto usufruire dell'O che si diffonde dall'emoglobina dei sottostanti globuli rossi.

Si sarebbe potuto obiettare a questo nostro procedimento che sperimentando non sui leucociti isolati, ma su un intero tessuto contenente altri elementi, come il plasma, le emazie, ecc., questi avrebbero potuto se non determinarlo interamente, almeno prender parte al fenomeno della riduzione.

Intanto, per quanto le precedenti esperienze ponessero fuori di qualsiasi dubbio la proprietà riducente dei globuli bianchi, nondimeno volemmo convincerci, con esperienze, che i leucociti separati direttamente dal sangue estratto dai vasi fossero in grado di indurre una riduzione macroscopica sulla soluzione di bleu di metilene.

Se si centrifuga del sangue in tubi aventi ambo le estremità affilate a capillare e dopo la centrifugazione si elimina il sedimento di globuli rossi spezzando con la lima ed asportando il segmento di tubo che lo contiene, centrifugando poi di nuovo in senso inverso, avviene che i globuli rossi, ancora rimasti mescolati ai leucociti, si separano per raccogliersi nella porzione più distale del capillare e si possono quindi successivamente eliminare; si riesce così a raccogliere un certo numero di globuli bianchi quasi isolati dai rossi. Ebbene, essi a contatto della soluzione di bleu di metilene esercitano un'energica azione riducente.

Se abbastanza agevole è per tal modo l'ottenere dal sangue dei globuli bianchi quasi isolati, ben più difficile, anzi impossibile è l'ottenere dei globuli rossi privi dei bianchi. Tuttavia si può considerevolmente diminuire il numero di questi ultimi defibrinando il sangue. Si sa che nell'atto della coagulazione va distrutto dal 60 all'80 °/₀ di leucociti. Se poi si centrifuga il sangue defibrinato e si eliminano gli strati superiori del sedimento, si ottengono delle emazie non completamente libere da leucociti, ma con un numero poverissimo dei medesimi, tanto che procedendo alla prova bioscopica, mentre si constata come i globuli rossi non producano alcuna riduzione macroscopica visibile, anche l'azione dei globuli bianchi residuanti è così scarsa che non si rende più manifesta ad occhio nudo.

Neppure il siero, almeno nella concentrazione di colore che si adoperava, ha mostrato una scolorazione evidente.

Si sarebbe anche potuto verificare l'azione delle piastrine separandole con la prolungata centrifugazione dagli altri elementi del sangue di maggior peso specifico. Ma ci è parsa superflua una tale ricerca, avendo gli studî di Deetjen reso noto che la vitalità di questi elementi fuori dell'organismo è molto debole e breve, cosicchè se pure sono in grado di esercitare una riduzione macroscopica visibile della soluzione di bleu di metilene, la loro azione non potrà essere che di breve durata.

Assodato così che la presenza degli altri elementi del sangue non influiva notevolmente sulla riduzione operata dai leucociti sulla soluzione di bleu di metilene ci parve che si potesse trarre da questo fenomeno un metodo facile e pratico per lo studio macroscopico sulla durata della vitalità di questa specie di cellule, se dessa è sempre uguale negli individui sani, se è modificata dagli stati patologici, come ed in qual misura influiscono su di essa trattamenti diversi.

La tecnica da noi adottata per queste ricerche è in breve la seguente.

Si prepara una soluzione saturata a caldo di bleu di metilene rettif. sec. Ehrlich (Grübler) in una soluzione all' 1 °/₀ di ossalato sodico.

Da 2 a 3 cmc. di questa soluzione vengono diluiti in 100 cmc. di una soluzione all'1 °/₀ dello stesso ossalato di sodio. Il liquido così allestito viene

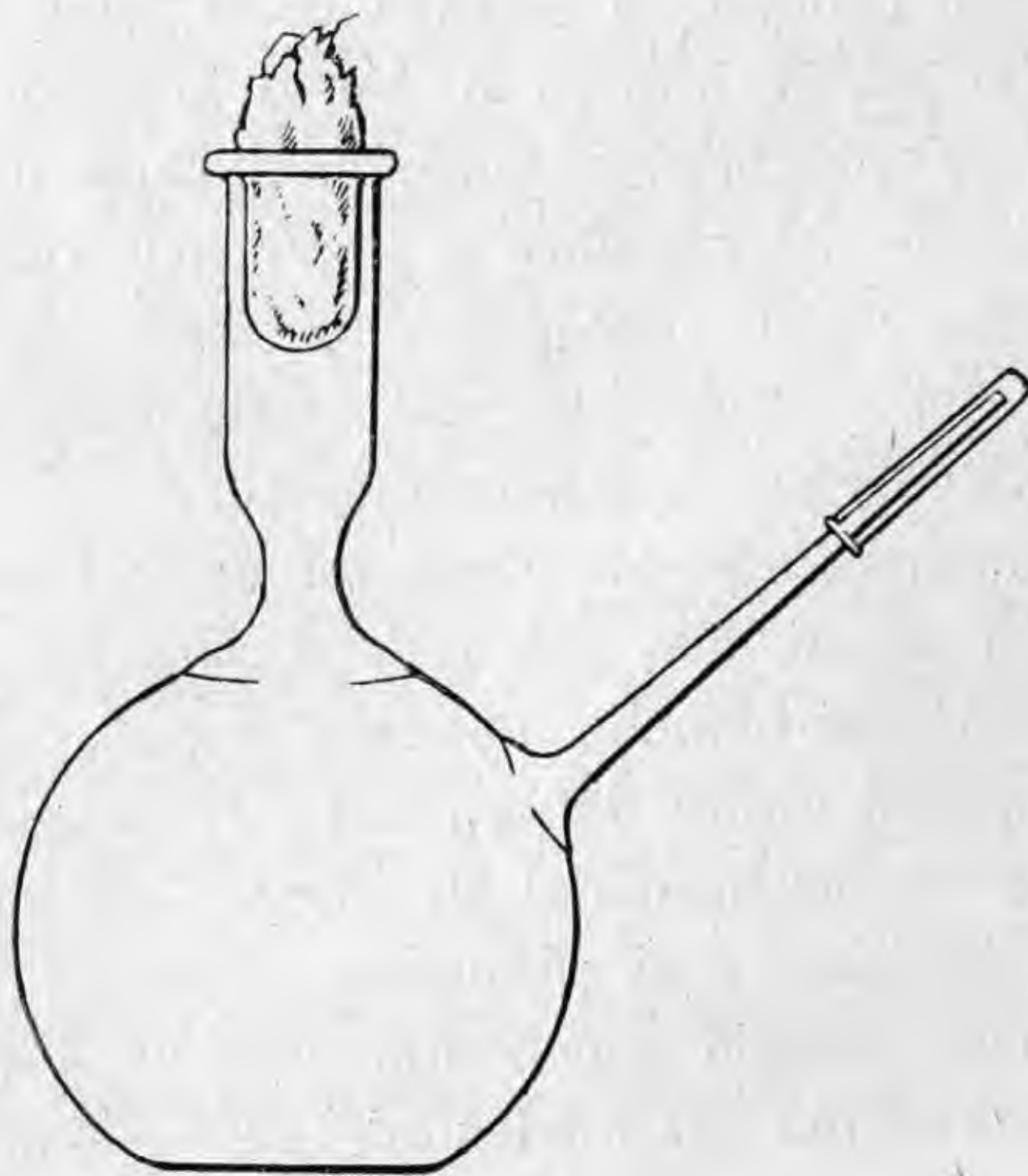



Fig. 1.

reso sterile alla stufa di Koch, entro la fialetta qui accanto raffigurata (fig. 1) e da noi fatta appositamente costruire. Insieme si preparano e si sterilizzano dei

tubetti di vetro come alla fig. 2, aventi una lunghezza totale di 10/12 cmc. con un'estremità affilata ed una strozzatura in vicinanza dell'estremità opposta, la quale viene chiusa con ovatta. Questi tubicini hanno un lume di circa 2 mm.

Fig. 2.

Volendo fare ricerche di confronto è uopo occupare un segmento di tubicino sempre della medesima altezza. Noi nelle nostre esperienze ne segnamo 5 cm. a cominciare dall'estremità inferiore, là ove cessa l'assottigliamento capillare ed il lume del tubo si fa costante.

Dei 5 cm. due occupiamo con la soluzione di ossalato sodico, colorata in bleu; 3 col sangue.

S'introduce dapprima il liquido che dal beccuccio della fialetta si fa scorrere direttamente nell'estremità affilata del tubicino, evitando così ogni pericolo d'inquinamento.

Il sangue si ottiene dal polpastrello di un dito, che previa accurata disinfezione si punge con un ago a lancetta. Il sangue, che deve fuoriuscire spontaneamente o solo dietro lievissima pressione, si raccoglie nel tubicino in cui penetra per capillarità e per gravità, quando si abbia l'avvertenza di tenerlo un po' inclinato in basso.

Si chiude da ultimo l'estremità affilata alla lampada o con ceralacca, si centrifuga immediatamente, poi si pone in termostato, richiudendolo in un vaso contenente al fondo un po' d'acqua e ciò allo scopo d'impedire la vaporazione ed il variare dell'altezza della colonna liquida.

Dopo una o due ore si può osservare la riduzione di un certo tratto di questa colonna alla sua base.

Nei giorni successivi si ha la graduale ricolorazione dall'alto al basso, riducendosi l'altezza del segmento scolorato, man mano che i leucociti periscono o che la loro vitalità si affievolisce.

Se si segna su un foglio di carta millimetrata il massimo dell'altezza raggiunta dal tratto scolorato della colonna liquida, poi il successivo suo abbreviarsi nella fase di ricoloramento si ottiene un tracciato che può servire da termine di confronto con altri simili.

Il tempo durante il quale la decolorazione si effettua e l'altezza raggiunta dal tratto scolorato sono in gran parte in rapporto al numero dei leucociti che si sono raccolti alla superficie del segmento; quindi il tenerne conto non ci parve avesse in via generale molto interesse, certo non tanto quanto il considerare il tempo che la colonna liquida e il sedimento dei leucociti impiegano a ricolorarsi.

Questa ricolorazione da principio procede molto regolarmente ed in

modo graduale; ma prolungandosene la durata per più giorni, avviene che nel frattempo gli elementi cellulari bianchi e rossi già periti si dissolvono. Dagli eritrociti si diffonde l'emoglobina che tinge in rosso la parte più bassa della colonna liquida e man mano ascende fino ad incontrarsi con la tinta bleu discendente.

Ora, accade talora, quando l'emoglobina è molta, che il suo colore mascheri il color bleu.

Di più, sembra che con l'emoglobina si dissolvano anche delle sostanze albuminoidi, le quali, se abbondanti, impediscono che la ricolorazione proceda fino al sedimento. Infatti, immergendo in acqua bollente uno di questi tubicini, in cui è mancata la ricolorazione completa della colonna liquida in basso, vedremo formarsi là dove essa si è arrestata un denso coagulo di albumina.

Questo inconveniente, del resto non costante, disturba nelle osservazioni la cui durata si estende per vari giorni; ma ove si tratti di sperimentare sostanze, o sottoporre il sangue a trattamenti che abbiano sulla massa dei leucociti un'azione pronta o a breve distanza, il descritto metodo macroscopico costituisce un mezzo d'indagine per quanto grossolano, altrettanto comodo e rapido.

Ove accada che alla ricolorazione già abbastanza avanzata subentri di un tratto una nuova decolorazione della colonna liquida è da pensare senza altro ad inquinamento con germi.

Il metodo su cui ci siamo testè intrattenuti trova applicazione anche in batteriologia e può servire alla investigazione della vitalità dei batteri.

Si fa di questi un'emulsione in cloruro di sodio od in qualsivoglia altro liquido, che non esplichi sulla sostanza colorante alcuna azione riducente; si aggiunge all'emulsione una quantità determinata di bleu di metilene e si introduce la miscela nel tubicino nel modo che si fa pel sangue; si centrifuga, si pone in termostato e si attende più o meno lunghi giorni (a seconda della specie del germe e delle condizioni in cui fu posto), che alla decolorazione della colonna liquida succeda la ricolorazione, la quale deve comprendere anche il sedimento.

Potrei, a dimostrazione del metodo, riportare qui esperienze e tracciati; ma questo ci allontanerebbe troppo dall'argomento che ora ci occupa.

*
* *

Metodo microscopico. — Una più esatta investigazione sulla durata della vita dei vari elementi bianchi, contenuti in un sangue estratto dai vasi, e sulle condizioni che detta vitalità modificano, può eseguirsi con un secondo metodo che costituisce una reazione assai delicata e che per quanto a noi consta non fu ancora da altri sperimentato.

Esso consiste nel determinare la proporzionalità dei leucociti che all'esame microscopico eseguito in diversi periodi di tempo si rinvengono morti, di

fronte a quelli che ancora mantengonsi viventi nel sangue conservato fuori dell'organismo in condizioni propizie di vita.

Il metodo è basato sul fatto finora forse non ben considerato, che cioè i leucociti messi fuori della corrente sanguigna in riposo, conservano dopo morte la loro forma più a lungo che non nel circolo.

Sia per gli urti che subiscono nel torrente circolatorio, sia per l'esistenza di organi (milza, ecc.) a ciò deputati, sia per cause che finora ci sfuggono, i globuli bianchi dell'organismo si disfanno, a quanto sembra, subito dopo la loro morte. E se così non fosse, quale ingombro non deriverrebbe dal riempimento dei vasi di elementi morti, data l'enorme cifra di leucociti e di emazie che di continuo periscono?

A quale ecatombe essi vadano incontro ne dà un' idea un calcolo del dottor Arneth (1), che in un importante lavoro recentemente venuto in luce, si è addentrato nello studio dell'evoluzione morfologica dei leucociti neutrofili desumendola dal grado di sviluppo del loro nucleo. Egli divide pertanto detti leucociti in cinque classi a seconda del numero dei nuclei o frazioni di nucleo che contengono (da una a cinque o più). Con numerosi conteggi ha poi determinato la percentualità delle varie classi di neutrofili che s' incontrano nel sangue normale ed ha composto così tabelle o schemi di 100 leucociti ciascuna, che riproducono il quadro ematologico dei neutrofili negli individui sani. Nei casi patologici, variando la percentualità delle diverse classi dei neutrofili, il quadro in discorso si scosta più o meno dalla norma e le alterazioni sono rese prontamente evidenti dal raffronto delle tabelle.

Ora, in un caso di polmonite cruposa, comparando il quadro ematologico normale dei leucociti neutrofili di un dato individuo allo stato sano con quello che lo stesso individuo, colpito da polmonite, presentava due giorni e mezzo prima del sopravvenire della crisi, si riscontra alterata la proporzione fra le varie classi dei neutrofili ed uno spostamento nel quadro ematologico, con una differenza del 41 %, la quale segna un aumento di elementi bianchi nelle classi più giovani, corrispondente a pari diminuzione di elementi nelle classi di cellule più mature. Ed essendosi computati col Thoma-Zeiss 12,500 leucociti in un mmc. la differenza relativa ascende a 5125.

Riferendo questa cifra a 10 litri di sangue, Arneth calcola la presenza di 51,250,000,000 nuovi esemplari di cellule nella massa totale del sangue in sostituzione di un egual numero di leucociti periti o altrimenti consumati. Inoltre, le rimanenti cellule in proporzione pel 59 % se sono in ambo le tabelle equivalenti nella forma non sono però propriamente le stesse. E pertanto Arneth aggiunge: « Noi dobbiamo riflettere che questo processo (d' infezione pneumonica) è esteso per più giorni; che forse e verosimil-

(1) Priv. Doz. dott. I. Arneht. *Die Neutrophilen Weissen Bluthkörperchen*. Jena, 1904.

mente, ad ogni momento, nel fiorire della malattia, vengono consumate ingenti masse di leucociti, e che il 59 % delle cellule per forma equivalenti, partecipano anch'esse, ed in grado forse maggiore, a sostituire il fabisogno; il che solo parzialmente ci è dato dedurre dalla loro più particolare costituzione. Dobbiamo poi anche considerare che di sovente bastano sol poche ore a produrre queste potenti alterazioni, quantunque già di per sè il nostro corpo può gettare in circolo dal suo deposito quantità grandissime di leucociti neutrofili senza che il quadro ematologico ne venga notevolmente alterato (leucocitosi digestiva) ».

« Soltanto così noi acquistiamo una debole idea delle enormi dimensioni che assumono le alterazioni della massa dei leucociti in siffatte malattie infettive ».

Vero è che una parte di essi migra fuori dei vasi per portarsi nel luogo del bisogno ed ivi si accumulano; ma è da ritenere come indubitato (infezioni senza localizzazioni a focolaio) che un'altra parte non indifferente perisca nel torrente circolatorio.

Del resto, astraendo dai casi in cui l'organismo è colpito da processi infettivi, sta di fatto che esso è quotidianamente esposto ad offese che fanno risentire i loro effetti sul sangue e sui suoi elementi figurati; e già nel compimento delle funzioni fisiologiche (della nutrizione, del ricambio, ecc.) buone quantità di questi elementi bianchi vengono consumate.

Ora, nel sangue, appena estratto dai vasi, siamo ben lungi dal rinvenire quella proporzione di elementi morti che indicherebbero i dati sovraesposti. Essi dunque scompaiono improvvisamente dal torrente circolatorio senza lasciar traccia di sè; in una parola si disgregano prontamente.

Nakanishi avrebbe trovato che il sangue di un individuo sano contiene dal 3 al 5 % di leucociti morti. Pur non avendo istituito su vasta scala speciali ricerche a proposito, tuttavia in varie osservazioni fatte sul sangue di diversi individui sani e malati, gli elementi colorati da noi rinvenuti ci parvero inferiori alla cifra data dal Nakanishi.

Siamo per altro propensi a ritenere questi elementi, che nel sangue fresco appena estratto ci si presentano colorati, non già come preesistenti nel circolo allo stato di morte, ma aventi solo vitalità assai debole, che tosto si spegne nell'atto della loro fuoriuscita dai vasi, sia per influenze meccaniche, termiche, chimiche dei disinfettanti, ecc., o in seguito alle manipolazioni cui vengono assoggettati.

Che nell'atto della fuoriuscita dai vasi moltissimi leucociti vadano distrutti, fu sostenuto da Schmidt, Cohnheim, Lövit, ecc.; altri lo negano, e nei tempi più recenti sono andate sempre più modificandosi le opinioni al riguardo, nel senso di riconoscere ai globuli bianchi una maggiore resistenza.

Ora, pur non volendo contestare il fatto che alcuni di essi, forse quelli di più avanzata evoluzione, periscano o si disgreghino nell'atto o poco dopo la fuoriuscita dai vasi, è però da ritenere che i leucociti non siano quegli elementi così fragili e sensibili che al solo contatto con liquidi isotonici, come la soluzione fisiologica di cloruro di sodio o di altri sali subitamente si alterino e si dissolvano; e che ciò non avvenga lo provano, fra le altre, anche le nostre esperienze.

Noi vediamo conservarsi in vita, per vari giorni consecutivi, degli elementi morfologici del sangue diluito a metà con una soluzione all' 1 °/₀ di ossalato sodico; non solo, ma serbare una delle loro funzioni più caratteristiche, il potere fagocitario, ed inoltre — ciò che per il compito che ci siamo proposto massimamente importa — gli elementi che vengono a morte non si disgregano con la stessa rapidità che nel circolo; ma conservano ancora dopo morte per un tempo più o meno lungo la propria forma.

A conferma di quanto diciamo, va pure notato che, mentre normalmente nel sangue fresco, salvo forse casi di leucemia e cachessie gravi, non è dato rinvenire leucociti che presentino la cosidetta degenerazione vacuolare (la quale è ritenuta come un indizio della loro morte), nel sangue conservato nell'accennato modo si veggono, trascorse alcune ore, 24 o più, varii di tali leucociti offrire numerosi piccoli vacuoli.

Del resto, che i leucociti fuori del torrente sanguigno, in riposo, possano, benchè morti ed esposti all'azione continua di agenti nocivi, conservare nullameno per qualche tempo la loro forma, ce ne convince l'esame di qualsiasi non troppo inveterata raccolta di pus.

Ora, è precisamente la persistenza, più o meno a lungo, della forma del leucocito, dopo che ogni sua vitalità si è spenta e la sua ritardata disgregazione allorchè si trova fuori dei vasi in riposo, ciò che permette di valutare la proporzionalità dei leucociti morti in confronto di quelli ancora in vita.

Certo non può pretendersi trarre da esperienze in vitro criteri sulla vitalità assoluta, poichè non può esser messo in dubbio che il fatto stesso del trovarsi i leucociti fuori dell'ambiente naturale sia loro di danno, così come l'aggiunta di anticoagulanti, di sostanze coloranti, ecc. che alterano la concentrazione molecolare del siero ed esplicano anche un'azione venefica. Vero è che movendo da un altro punto di vista, quello cioè delle minori esigenze funzionali, cui i leucociti debbono sottostare fuori del circolo, si potrebbe invece pensare che, minore essendo in conformità del minor lavoro il loro consumo, la durata della vita ne avvantaggi.

Ma anche quando si tengano in conto soltanto i fattori nocivi, riflettendo che essi son sempre gli stessi ed eguali in tutte le prove, non può dubitarsi che da ricerche di confronto debbono scaturire conclusioni sicuramente attendibili.

V'ha forse alcuno che neghi fede ai risultati di un metodo invero assai diffuso e tenuto in grande onore, la conta dei globuli bianchi col Thoma-Zeiss? Eppure, quanti danni e ben maggiori non debbono ricevere i leucociti dall'aggiunta della soluzione acetica, e quanti non se ne distruggono con lo sbattimento indispensabile a rendere l'emulsione uniforme, e nel quale interviene anche l'azione di un corpo contundente, la pallottola di vetro?

D'altro canto non si può non ammettere che niun altro mezzo meglio dello studio del sangue in vitro permette di determinare in modo facile ed esatto l'azione che date sostanze esplicano sugli elementi bianchi. L'iniettare nel circolo le sostanze, di cui si vuol studiare l'azione sui leucociti e l'estrarre successivamente ed esaminare a diversi periodi di tempo una goccia di sangue non è un metodo che ben corrisponda allo scopo; inquantochè nell'organismo vivente l'azione della sostanza in esame non solo può essere modificata da altri elementi, ma viene in gran parte mascherata dal rapido disfacimento dei leucociti danneggiati e dalla pronta sostituzione e rigenerazione dei medesimi per opera degli organi ematopoietici; ciò che si evita con la prova in vitro.

(Continua).

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DI ROMA
diretto dal prof. AMICO BIGNAMI

Produzione sperimentale di concrezioni nei condotti pancreatici

Contributo alla patogenesi della pancreolitiasi

per il dott. NICOLA PENDE, assistente negli Ospedali.

La calcolosi del pancreas, dopo le analisi cliniche ed anatomopatologiche accurate cui venne sottoposta in questi ultimi anni, per opera di Nimier (1), Giudiceandrea (2), Oser (3), Lanceraux (4), Lazarus (5), per non citare che i più appassionati cultori dell'argomento, può, a buon diritto, considerarsi uscita dal periodo d'oscurità profonda, che avvolge ancora la patologia pancreatica. Se si pensa che la frequenza di questa affezione, stando alla statistica di Giudiceandrea, è di circa 1.88 per 100 (secondo Naunyn, citato da Oser, perfino di 5-12 per 100), cioè quasi maggiore della frequenza della calcolosi epatica [1.70 per 100 secondo

Wehenkel (6)], si resta meravigliati che tanto lentamente si sia andato costruendo il suo edificio sintomatologico, il quale, se non ancora completo oggidì, pure ha delle basi abbastanza sicure, perchè si possa istituire in alcuni casi, con certezza, la diagnosi.

Molto più difficile di questa è però stabilire la patogenesi dell'affezione, intorno alla quale si agitano opinioni assolutamente contradditorie, basate quasi esclusivamente su ragioni di analogia colla calcolosi del fegato. Così, mentre per alcuni qualunque ostacolo al deflusso del succo pancreatico è causa di litiasi, « tout obstacle à l'écoulement du suc pancréatique est cause de lithiase » [Arnozan (7)], per altri la stasi può avere tutto al più il valore d'una causa adiuvante, ma il *primum movens* della formazione dei calcoli è sempre un'infiammazione acuta o cronica, e, secondo l'opinione prevalente oggidì, una infezione ascendente dei canali escretori.

Esporrò più tardi i fatti che si adducono dall'una e dall'altra parte in appoggio di ciascuna dottrina: per ora mi limito ad osservare che, come in molte altre questioni di fisiopatologia, anche qui le due teorie sembrano entrambe esagerate ed esclusive: e non sarà forse un vano tentativo quello di conciliarle, al lume dei fatti sperimentali nuovi che si sono presentati alla mia osservazione.

Fino ad oggi nessuno sperimentatore era riuscito a riprodurre la litiasi pancreatica colla semplice legatura del dotto di Wirsung.

Solo Thiroloix (8), in seguito all'iniezione di sugna sterilizzata nel condotto, vide prodursi l'atrofia sclerosa del pancreas, e in una cavità cistica riscontrò un gran numero di piccoli calcoli irregolari, molto duri, del volume d'una testa di spillo. Questi risultati negativi della patologia sperimentale della pancreolitiasi, uniti colle osservazioni cliniche ed anatomopatologiche di ostruzione totale o parziale dei condotti pancreatici da cause diverse, senza formazione di concrezioni, hanno indotto la massima parte degli autori moderni a rigettare il fattore meccanico della stasi pancreatica, come causa produttrice sufficiente di litiasi.

Nel corso di alcune esperienze da me intraprese allo scopo di stabilire se l'ostruzione dei canali pancreatici, nel coniglio, apporta delle modificazioni negli isolotti di Langerhans da un lato, e dall'altro nelle glandole dell'intestino, ho potuto osservare, in parecchi degli animali operati, la formazione, nei condotti più o meno dilatati per la legatura, di concrezioni pancreatiche. Questo risultato affatto nuovo e insperato ha sorpreso tanto più la mia attenzione, in quanto non era mio proponimento il tentare la produzione di concrezioni pancreatiche mediante la legatura del wirsungiano, credendo tale questione risoluta oramai da un pezzo, in senso negativo, dai numerosi osservatori che mi hanno pre-

ceduto in questo genere di esperienze [Pawlow (9), Arnozan et Vaillard (10), Mouret (11), Vassale (12), Sobolew (13), Mankowski (14), Tiberti (15), ecc.].

Che nei miei casi poi si tratti di vere e proprie concrezioni, non resta a me alcun dubbio, possedendo esse tutti i caratteri fisici e chimici conosciuti come speciali ai calcoli pancreatici. Ma prima d'addentrarmi nella questione della patogenesi, credo utile, per eliminare qualsiasi obbiezione, esporre ordinatamente il metodo seguito nelle ricerche ed i risultati delle medesime.

Metodo di ricerca e risultati.

L'animale da me scelto per la legatura del dotto wirsungiano è il coniglio, come quello che possiede, quasi di regola, un solo condotto escretore del pancreas, che si lega colla massima facilità. Basta perciò incidere l'addome, nella linea mediana, longitudinalmente per un tratto di 5-6 cm., e, sentito il piloro, afferrare e trar fuori il duodeno: a 35-40 cm. circa dall'inizio di questo, l'intestino presenta spesso una resistenza maggiore alla trazione, come se diventasse più fisso in quel punto. È qui, che nella faccia mediale del duodeno, verso l'attacco del mesentere all'intestino, si vede, stirando quest'ultimo, un condottino grosso circa 1 mm. e lungo 3-4 mm., che s'insinua nello spessore della parete intestinale, circondato da vasi sanguigni piuttosto notevoli. Gli acini glandolari, che si raggruppano intorno alle diramazioni di questo condotto escretore, sono sparpagliati, su di una larga estensione, che comprende tutto lo spazio del mesentere limitato da una parte dalla porzione di duodeno che va dal piloro allo sbocco del condotto, dall'altra dalla grande curvatura dello stomaco, dalla milza, e dai gangli linfatici situati all'inserzione del mesentere alla colonna vertebrale, dove esiste una grossa porzione della glandola, che può considerarsi come la più distale. La glandola aderisce poi più o meno intimamente allo stomaco, al duodeno, all'ileo e al cólon.

Isolato accuratamente con una tenta smussa, per un tratto di circa 1/2 cm., il condotto pancreatico dai vasi che l'accompagnano, io ne resecavo un pezzo di quasi 2 mm. tra due legature.

L'operazione era compiuta nello spazio di 10 minuti, senza alcun inconveniente. La ferita addominale, coperta di collodion iodoformico, dopo qualche giorno appariva perfettamente cicatrizzata.

Gli animali non eran sottoposti a nessun regime speciale. Come nelle esperienze degli autori che mi han preceduto, la legatura del dotto pan-

creatico nei conigli da me operati non ha apportato nessuna modificazione funzionale visibile: gli animali mangiano come normalmente, le feci sono normali, le urine non contengono nessun componente patologico, il peso del corpo aumenta.

I miei animali eran sacrificati ad intervalli variabili da una settimana a più mesi dopo l'operazione. Ecco ora i risultati delle esperienze: ne riporterò tre soltanto, tralasciando qualche altra, rassomigliandosi presso a poco tutte, per quanto riguarda lo scopo del presente lavoro.

Esperienza I. — Coniglio F, maschio, grigio, peso gm. 1340, operato il 5 febbraio 1904, sacrificato 28 giorni dopo. Peso al momento della morte gm. 1450. All'autopsia si riscontra: peritoneo normale, i due monconi del dotto pancreatico resecato, perfettamente distinti e avvolti da tessuto di cicatrice: il wirsungiano spicca per la dilatazione notevole, che porta il suo diametro da 1 mm. fino a quello d'una penna d'oca, eguale circa un terzo del diametro del duodeno: tutti gli altri condotti minori son dilatati in proporzione: anche gli acini della glandola appaiono più distinti l'uno dall'altro, la glandola ha cioè un aspetto acinoso chiaramente visibile. I dotti si sentono fortemente tesi dal contenuto liquido: dentro i dotti di media grandezza, nel premere col dito sul condotto principale per sentirne la tensione, si vedono scorrere avanti e dietro come degli zaffetti di forma cilindrica, di colorito bianco latteo, di consistenza duro-calcarea. Il numero di queste formazioni, visibile ad occhio nudo, è di 5 o 6 circa. Nessun'altra lesione negli altri visceri.

Esperienza II. — Coniglio C, maschio, grigio, peso gm. 1700, operato il 29 gennaio 1904, sacrificato 51 giorno dopo l'operazione. Peso al momento della morte gm. 1650. All'autopsia si riscontra peritoneo perfettamente normale; il pancreas offre una dilatazione dei condotti non molto superiore a quella che si era osservata nell'esperienza I; solo l'atrofia della glandola è più notevole. Anche qui si notano concrezioni; ma oltre che trovarsi, nei condotti minori, calcoli scorrevoli, dello stesso aspetto descritto nel caso precedente, qui si vede, nel dotto di Wirsung, a circa metà del percorso, una concrezione più grossa, bianca, aderente alle pareti del condotto dilatato, di consistenza dura, fragile. Un'altra concrezione, anche grossa, esiste in vicinanza del moncone d'obliterazione. Nessuna lesione macroscopica negli altri visceri.

Esperienza III. — Coniglio E, grigio, maschio, peso gm. 1950, operato il 1° febbraio, sacrificato tre mesi e mezzo dopo l'operazione. Condizioni del peritoneo normali. Il pancreas è qui rappresentato da un sistema di tubuli ramificati, di cui il più grande, cioè il dotto wirsungiano, ha il diametro di circa metà dell'intestino tenue. Attorno ai tubuli si vedono scarsi e rari acini, grossi, evidentemente racchiudenti ciascuno una piccola cavità cistica, onde appaiono come tante dilatazioni a fondo cieco dei dotti più piccoli. Palpando i canali maggiori, si sente una resistenza duro-elastica per tutta la loro estensione, non uniforme, ma interrotta da nodosità che fan corpo colle pareti dei condotti, di grandezza quindi diversa secondo il diametro di questi, e d'una durezza quasi cartilaginea. Una di queste concrezioni, la maggiore, occupa la porzione del wirsungiano più vicina all'estremo obliterato della legatura. Mancano lesioni macroscopiche negli altri visceri.

Dirò ora che in tutte e tre le esperienze su citate, e nelle altre che ho omesse per brevità, credetti utile non trascurare un esame batteriologico del contenuto dei dotti pancreatici obliterati. Essendo ancora il pancreas in sito, e l'animale tuttora vivo, io incidevo colla punta d'un bisturì sterilizzato la parete del dotto di Wirsung, e per la piccola apertura introducevo un'ansa di platino sterilizzata, raccogliendo qualche goccia del liquido denso raccolto nel canale, e anche strisciando coll'ansa sulle pareti interne del medesimo. Le seminagioni eran fatte su brodo e su agar: nessuno sviluppo di microrganismi si è mai ottenuto. Intanto credo che le poche esperienze riferite bastino a dare un'idea della disposizione e numero dei calcoli pancreatici sperimentali, dell'epoca in cui essi son comparsi, e delle condizioni semplicissime in cui si son prodotti. Quanto alla sede è da notarsi la predilezione delle concrezioni per la parte del canale più vicina al punto colpito dalla legatura. Quanto al tempo di formazione, io non li ho mai riscontrati prima di 28 giorni dall'atto operativo.

Prima di tentare ora la ricostruzione del processo fisiopatologico della loro formazione, credo necessario premettere i loro caratteri fisici, chimici e microscopici, perchè risaltino meglio le analogie di questa pancreolitiasi artificiale con quella dell'uomo.

Questi calcoli pancreatici si presentano come corpicciuoli di colorito bianco latteo, di forma rotonda o cilindroide, della grandezza da quella d'un granello di canape a quella d'una testa di spillo: la consistenza è dura friabile, la superficie per lo più rugosa e scabra, e ad essa aderiscono tenacemente lacinie dell'epitelio di rivestimento dei condotti. Stante la loro piccolezza, è difficile constatare se ciascun calcoletto ha una struttura omogenea o risulta di diverse stratificazioni che circondino un nucleo centrale, come si è visto in alcuni dei calcoli rinvenuti nell'uomo.

L'esame chimico, nell'eseguire il quale mi son valso del gentile aiuto del collega dott. De Filippi, ha dato i seguenti risultati: messo un calcolo a bruciare sur una lamina di platino, esso si consuma mandando un odore di corno bruciato; la sostanza organica forma la massa maggiore del calcolo, massa intimamente impregnata di sali; il residuo infatti si scioglie in acido cloridrico diluito, sviluppando bollicine di gas; esso è rappresentato quasi totalmente da un carbonato. L'acetato d'uranio non rivela traccie apprezzabili di fosfati.

Ho creduto utile anche tentare un esame batteriologico dei calcoli, sull'esempio di Giudiceandrea, che nei due casi di calcoli da lui riscontrati nell'uomo, ricercò pel primo nei calcoli stessi l'esistenza di microrganismi, con risultati positivi. Ho seguìto pertanto il metodo dello stesso autore, metodo che a sua volta non è che una semplificazione di quello

adoperato dal Maiocchi (16) pei calcoli salivari; lavaggio dei calcoli in sublimato 1 per mille; con la punta d'un bisturi sterilizzato si triturano e lasciano cadere i calcoli in una soluzione debole d'acido cloridrico in acqua distillata, contenuta in un vetro d'orologio sterilizzato; la polvere in questo liquido si discioglie in parte sviluppando bollicine di gas, e la parte non disciolta è fatta di frammenti di sostanza organica, che costituisce il nucleo del calcolo. Di questi frammenti e del liquido si fanno preparati, su vetrini coprioggetti, disseccati alla fiamma e colorati col bleu di metilene, come se si trattasse di preparati di batterî. Esaminando al microscopio, non ho notato alcun microrganismo, ma solo detritus amorfo e granuli calcarei.

Ci resta ora da esaminare le alterazioni del pancreas concomitanti colla pancreolitiasi. Queste lesioni saranno minutamente esposte in altro mio lavoro: qui mi limito ad accennare che anche nei miei casi il pancreas presenta in genere le lesioni d'una angiopancreatite interstiziale cronica, con sviluppo progressivo del connettivo pericanalicolare e interacinoso, e contemporanea atrofia e scomparsa degli elementi del parenchima. Seguendo più da vicino e gradatamente lo sviluppo di queste lesioni finali, si vede che la prima alterazione consecutiva alla legatura è una infiltrazione parvicellulare del connettivo pericanalicolare e periacinoso, infiltrazione cui segue in secondo tempo l'iperplasia del connettivo stesso, la quale progredisce di pari passo colla dilatazione dei condotti escretori e degli alveoli.

Come si possono interpretare queste lesioni?

Due ipotesi possono affacciarsi: o si tratta di un'azione irritante chimica del succo pancreatico, che ristagna nei condotti, sulle pareti di questi e secondariamente sul connettivo interstiziale della glandola, cioè d'una vera flogosi lenta asettica sclerosante, come se ne hanno tanti altri esempi in patologia, ovvero sono dei microrganismi che, ospiti abituali innocui dei canali pancreatici, dopo la legatura esagerano, favoriti dal ristagno del secreto, la loro virulenza, e attraverso poussées successive di flogosi lieve, conducono alla sclerosi e all'induramento della glandula. Vediamo quali sono le ragioni che militano in favore dell'una piuttosto che dell'altra ipotesi.

Che il secreto pancreatico ristagnante per effetto dell'ostruzione del dotto di Wirsung possa, per sè solo, per le sue proprietà chimiche, irritare la mucosa dei condotti e determinare intorno a questi un processo flogistico che vien espresso in primo tempo colla diapedesi, e in secondo con l'organizzazione degli elementi essudati e la proliferazione delle cellule fisse del connettivo, è un fatto che non può venir contraddetto, dopo quello che noi oggi conosciamo delle flogosi croniche asettiche, per sostanze chimiche solubili.

In questo caso però l'iperplasia del connettivo può anche stare in rapporto, almeno per una piccola parte, coll'atrofia degli elementi glandolari, allo stesso modo che, in tutti gli organi in cui gli elementi del parenchima s'atrofizzano, il connettivo prolifera, riempiendo i vuoti lasciati dagli elementi atrofizzati o scomparsi.

Conviene qui ricordare che, affatto recentemente, in uno studio sulle alterazioni delle glandole salivari dopo l'ostruzione dei loro condotti escretori, fatto da V. Marzocchi ed E. Bizzozero (17) nell'Istituto di patologia generale di Torino, questi AA. hanno riscontrato in un 1° tempo un'infiltrazione acuta della glandola da parte di leucociti a nucleo polimorfo, fenomeno che essi interpretano come dovuto al ristagno del secreto e non ad invasione di microrganismi. « Il fatto, essi dicono, che l'infiltrazione leucocitaria è massima nel 1° giorno dell'operazione, ci fa pensare che essa non sia provocata dall'invasione della glandola da parte di microrganismi, il che del resto è escluso dal costante risultato negativo delle ricerche batteriologiche stabilite in proposito. Crediamo piuttosto logico riferire questo fenomeno al complesso di perturbazioni causate nell'organo dal brusco ristagno del secreto. »

Del resto anche gli altri autori che si sono occupati delle alterazioni del pancreas consecutive alla legatura del dotto di Wirsung, interpretano la pancreatite cronica sclerosante come dovuta al secreto pancreatico. « Lo stato d'infiammazione cronica, scrive il Tiberti (18), che si osserva nel pàncreas e che è del tutto analoga a quella osservata da Charcot nel fegato, non è spiegabile secondo Pawlow col solo fatto della compressione da stasi, ma dipende forse dalla natura del secreto che agirebbe da stimolo infiammatorio, alla stessa guisa della bile. »

Quanto alla 2ª ipotesi, mi sembra che essa, se non impossibile, non è però nè giustificata nè dimostrata. Che nei condotti escretori d'un pancreas normale possano abitualmente esistere dei microrganismi, è un fatto che è stato recentemente confermato dalle ricerche di Gilbert e Lippmann (19); secondo questi AA. però, nel cane, i microrganismi esisterebbero solo vicino all'imboccatura del dotto pancreatico nell'intestino, e a 2 cm. di distanza non si troverebbero più. Quindi è probabile che, nelle nostre esperienze di legatura, con cui la parte del dotto wirsungiano prossimale all'intestino viene separata dal resto, i microrganismi restino pur essi esclusi dall'interno del dotto medesimo. D'altra parte i reperti batteriologici negativi del contenuto dei dotti dilatati da noi esaminati, appoggiano pure il concetto che la cirrosi del pancreas, dopo la legatura del wirsungiano, è piuttosto in rapporto coll'azione sclerogena, e insieme meccanica di compressione, esercitata sulle pareti dei dotti e sul tessuto

glandolare, dal liquido di secrezione accumulato, che con un'azione di eventuali microrganismi.

Era necessario risolvere la questione testè esposta, prima d'entrare a discutere la patogenesi dei calcoli pancreatici.

È noto che le ricerche più recenti hanno condotto ad una teoria patogenetica della pancreolitiasi, che può dirsi « microbica », e che non è se non un riflesso della teoria microbica dei calcoli biliari, enunciata per la prima vola dal Naunyn nel Congresso di Wiesbaden del 1891. Allo stesso modo che Galippe (20) e Maiocchi (21) pei calcoli salivari, Graefe e Baiardi pei calcoli lacrimali, Gilbert e Fournier pei calcoli biliari (22) invocano il reperto di microbi nel centro delle concrezioni rispettive, come un argomento in favore dell'importanza litogenetica dei batteri, così anche pei calcoli pancreatici il Giudiceandrea, fondandosi sul reperto, nei suoi due casi, di microrganismi nel centro dei calcoli, si dichiara molto proclive alla teoria microbica.

Secondo il Maiocchi si potrebbe concepire l'azione litogenica dei microrganismi, come di triplice ordine: « irritante » sulle pareti del condotto, « meccanica » favorevole al deposito di sali calcarei, e « chimica ».

Secondo Giudiceandrea tutte le altre cause invocate nel processo patogenico della pancreolitiasi (stasi della secrezione da qualunque causa prodotta, alterazioni speciali del pancreas, o dei suoi condotti escretori, o microbismo anormale dell'intestino, che facilitano l'infezione ascendente del pancreas; alcuni speciali stati morbosi generali dell'organismo, come l'alcoolismo, l'artritismo, la lues, ecc.), avrebbero soltanto il valore di cause che predispongono all'affezione o la facilitano: la causa efficiente sarebbe l'azione dei batteri sulla secrezione pancreatica.

Questa dottrina è, apparentemente, assai lontana dall'altra, sostenuta sopratutti da Arnozan, che ammette come possibile causa di concrezioni qualunque ostacolo al deflusso del secreto. Gli argomenti principali addotti contro questa dottrina sono di tre ordini:

1. Anatomopatologico: in moltissimi casi nei quali lo scolo del secreto pancreatico si trovava impedito, non si sono riscontrate concrezioni.

2. Chimico: i calcoli pancreatici sono composti, in prevalenza, e talvolta in totalità, di carbonato di calcio, sostanza che non esiste affatto nel succo pancreatico normale, ond'essi non si possono formare per semplice precipitazione: d'altra parte queste concrezioni sono analoghe a quelle riscontrate in altri organi tappezzati d'una mucosa infiammata (canali salivari, bronchi, amigdale, fosse nasali, intestino, appendice, ecc.).

3. Sperimentale: la legatura del dotto di Wirsung non ha mai prodotto calcoli nel pancreas.

Diciamo subito che quest'ultima asserzione non è dimostrata esatta dalle mie ricerche: io son convinto che la legatura semplice del dotto escretore del pancreas può produrre dei veri e propri calcoli pancreatici, senza intervento di altri fattori. Le ragioni stesse di cui mi son valso più sopra per interpretare l'angiopancreatite cronica concomitante colla calcolosi, come conseguenza non di azioni batteriche, ma d'azione irritante del secreto che ristagna, bastano ad oppugnare l'obbiezione che la formazione dei calcoli, nei miei casi, possa attribuirsi a microrganismi pullulanti nei condotti chiusi.

Quanto alla seconda obbiezione dedotta dalla composizione speciale dei calcoli pancreatici, diversa da quella del succo normale, essa non è molto più fondata, perchè non è possibile ammettere che un liquido ristagnante entro condotti attorno a cui si svolge lentamente un processo di flogosi cronica, e la cui mucosa è anch'essa colpita dallo stesso processo, non subisca delle metamorfosi chimiche, per passaggio in esso dal sangue di elementi eterogenei. E il fatto che il carbonato di calcio si riscontra in genere nelle concrezioni di mucose infiammate, è d'accordo coll'esistenza costante nella glandola pancreatica calcolosa, sia nei casi nostri come in quelli osservati nell'uomo, d'un processo infiammatorio cronico, il quale deve ritenersi, secondo noi, come il fatto primario e la *conditio sine qua non* per la genesi della litiasi. Si può obblettare che il Pawlow, estraendo mediante una cannula dai condotti pancreatici obliterati dalla legatura, il liquido in essi ritenuto, non vi riscontrò alterazioni qualitative, neppure dopo un mese dall'operazione. Ma questo reperto non è decisivo, poichè può darsi che occorra un tempo molto più lungo perchè il succo pancreatico si alteri nelle sue proprietà. E deve essere così, poichè pare che le cellule pancreatiche, dopo la legatura dei condotti escretori, continuino a funzionare per parecchio tempo ancora, onde è probabile che, almeno fin quando qualunque attività secretoria non è soppressa, manchino modificazioni profonde nella composizione del secreto che si accumula.

D'altronde anche le mie esperienze dimostrano che, prima di un mese dalla legatura, non si ottengono calcoli, limite di tempo che è uguale proprio a quello al quale si fermano le ricerche del Pawlow. Non mi sembra valido neppure l'argomento che in molti casi, in cui all'autopsia è stato riscontrato un ostacolo al libero deflusso del succo pancreatico, non si son trovati calcoli nei condotti: può darsi infatti che, l'ostacolo non essendo completo, la glandola non abbia subìto tutte quelle alterazioni necessarie per modificare la composizione del suo secreto; ovvero

che, pur essendo l'ostacolo completo, il tempo non era tanto lungo da aver potuto determinare sufficienti alterazioni nella glandola.

In conclusione io credo, che la stasi del succo pancreatico può, per sè sola, bastare a produrre delle concrezioni; essa però agirebbe in tutti i casi inducendo nella glandola pancreatica delle alterazioni che permettono ad alcuni elementi del sangue circolante di trasudare e mescolarsi al secreto pancreatico stagnante, modificandolo nella sua composizione e rendendolo così adatto alla formazione di concrezioni. Sulla natura di queste intime modificazioni, è difficile pronunziarsi; a giudicare dalla composizione dei calcoli da me riscontrati, risultanti in massima parte di sostanza organica di consistenza duro-fibrosa, intimamente compenetrata da carbonati, parrebbe ammissibile che i detti calcoli si fossero prodotti per infiltrazione di sali nel *caput mortuum* formato dai *detritus* d'esfoliazione della mucosa dei canali pancreatici

Questa dottrina non distrugge affatto la teoria microbica della litiasi pancreatica. Anche qui difatti i microrganismi agiscono in quanto determinano un'infiammazione della glandola; questa teoria è soltanto troppo esclusiva; occorre tener conto di tutti gli agenti possibili di quest'infiammazione cronica del pancreas.

La stasi sola per noi può bastare; ma, allo stesso modo che il liquido pancreatico e le tossine microbiche, anche altri fattori possono agire sul pancreas, producendo flogosi cronica. e quindi litiasi. É nota infatti oramai l'importanza dell'alcoolismo, dell'artritismo, della sifilide, dell'arteriosclerosi, nell'etiologia della calcolosi pancreatica. Lazarus, che ha pubblicato il lavoro più recente su questo argomento, insiste moltissimo, sull'esempio dei casi clinici con reperto anatomico, su questi fattori, che egli fa agire sul pancreas mediante un meccanismo unico, quello dell'endoarterite deformante e obliterante, che conduce alla sclerosi dell'organo. La frequenza di questi agenti etiologici spiega perchè la litiasi pancreatica è malattia di certe età — tra 30 e 50 anni — e cinque volte più frequente nell'uomo che nella donna.

Lo stesso A. insiste pure moltissimo sull'associazione costante della calcolosi e delle infiammazioni croniche del pancreas, avendo esse comuni i fattori etiologici su accennati. In tal modo egli si avvicina al concetto patogenico nostro della pancreolitiasi. Questa affezione non è che un epifenomeno dell'infiammazione cronica del pancreas, sia questa determinata da un'infezione più o meno attenuata; il che è forse il caso meno frequente, o da agenti chimici, provenienti sia dalle vie escretrici (secreto pancreatico ristagnante), sia dal sangue (lues, alcoolismo, artritismo).

Concludendo:

La calcolosi del pancreas non è necessariamente connessa con un processo infettivo ascendente dalle vie di escrezione o proveniente dal sangue. Questo è forse il caso meno frequente. Nella maggioranza dei casi è la sclerosi della glandola pancreatica, con atrofia e distruzione delle cellule secernenti, sclerosi prodotta dall'azione di sostanze chimiche circolanti, come l'alcool e i prodotti tossici della lues o dell'artritismo, che porta alla formazione di concrezioni, per modificazioni che avvengono nel liquido pancreatico, secreto da cellule in uno stato anormale. Gli stessi fattori possono, irritando cronicamente la mucosa dei condotti escretori, fornire, coi prodotti di desquamazione della medesima, il nucleo organico delle concrezioni, e favorire l'infiltrazione di questo da parte dei sali calcarei.

Il semplice ostacolo al deflusso del succo pancreatico può, agendo allo stesso modo sulla glandola, produrre, in alcuni casi, gli stessi effetti, come dimostrano le presenti mie ricerche.

Adempio ora il grato dovere di ringraziare il prof. Amico Bignami, per l'aiuto ed i consigli prodigatimi nelle mie esperienze.

BIBLIOGRAFIA.

1. NIMIER. Revue de médecine, 1894, pag. 741.
2. V. GIUDICEANDREA. *Studi e ricerche sulla calcolosi del pancreas*. Policlinico, volume III, M. 1896.
   ID. *Nuove osservazioni sulla calcolosi pancreatica*. Bollettino della Società Lancisiana di Roma, anno XVIII, fascicolo II, 1898.
3. OSER. *Erkrankungen des Pankreas*. Nothnagel's Specielle Pathologie und Therapie, 1898.
4. LANCERAUX. *Traité des maladies du foie et du pancréas*, 1899.
5. LAZARUS. *Beitrag zur Pathologie und Therapie der Pankreaserkrankungen, mit besonderer Berücksichtigung der Cysten und Steine*. Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. 52, 1904.
6. Il Morgagni, 1885, parte 2ª, pag. 431.
7. ARNOZAN. Dict. encyclopéd. des sciences médicales. Article *Pancréas*.
8. Riport. in CHARCOT et BOUCHARD. Traité de Médecine, 2ème édit., vol. IV, pagina 378.
9. PAWLOW. *Folgen der Unterbindung des Pankreasganges bei Kaninchen*. Pflüger's Archiv, Bd. 16, 1878.
10. ARNOZAN et VAILLARD. *Pancréas du lapin. Altérations produites par la ligature du canal excréteur*. Journal de médecine de Bourdeaux, 3 avril 1880.
   ID. *Contribution à l'étude du pancréas du lapin. Lésions provoquées par la ligature du canal de Wirsung*. Archiv. de Physiologie, 3, 1884.
11. MOURET. *Dégénérescence du pancréas du lapin consécutive à la ligature du canal de Wirsung*. Société de Biologie, 19 janvier 1895.
12. VASSALE. *Sulle alterazioni del pancreas consecutive alla legatura del dotto di Wirsung*. Reggio Emilia, 1891.

13. Sobolew. *Zur Morphologie des Pankreas nach Unterbindung seines Ausführganges*, ecc. Petersburg Dissert., 1901.
14. Mankowski. *Ueber die mikroskopischen Veränderungen des Pankreas nach Unterbindung einzelner Theile und über einige microchemische Besonderheiten der Langerhanschen Inseln*. Arch. für mikroskop. Anatomie, Bd. 52, Heft 2.
15. Tiberti. *Sulle minute alterazioni del pancreas consecutive alla legatura del condotto di Wirsung*. Lo Sperimentale, fasc. 3°, 1902.
16. Maiocchi. *L'actinomices in una concrezione del condotto Wartoniano*. Archivio per le scienze mediche, n. 16, 1892.
17. V. Marzocchi ed E. Bizzozero. *Sulle conseguenze della legatura del dotto di Stenone*. Arch. per le scienze medic., vol. 27, 1903.
18. Tiberti, loco cit.
19. A. Gilbert et A. Lippmann. *Le microbisme pancréatique normal*. Comptes rendus de la Soc. de Biologie. Séance du 30 janvier 1904.
20. Galippe. Semaine médic., mai 1893, n. 31.
21. Maiocchi, loco cit.
22. Charcot et Brissaud. Traité de médec., vol. IV, pag. 377, 2ª ediz.

IV.

Istituto della R. Clinica medica generale di Padova
diretto dal prof. A. De Giovanni

Sulla costante presenza, la quantità e l'origine dell'acido urico nelle feci dell'uomo normale

pel dott. FRANCESCO GALDI, assistente ordinario
in collaborazione col dott. GIULIO APPIANI, già allievo interno (*).

Sulla presenza dell'acido urico nelle feci sia negli stati fisiologici che patologici non si trovano in letteratura che degli accenni quasi solo nel senso negativo, almeno per quanto riguarda fonti autorevoli. Infatti, se prescindiamo da Schoenlein (1) che pel primo nell'anno 1836 ricorda d'aver veduto cristalli di acido urico nelle feci, e poscia ultimamente da Lynk (2) che dopo sei decennî ha potuto confermare un simile reperto, i moderni autori che si sono occupati di questo tema negano la presenza dell'acido urico nelle materie fecali.

In questi ultimi anni Weintraud ha senza dubbio acquistato un gran me-

(*) *Il dott.* Appiani *ha collaborato soltanto nella determinazione dell'acido urico delle tre prime tabelle (acido urico nelle feci dell'uomo normale). Il concetto, le considerazioni e tutti i calcoli relativi al presente lavoro, nonchè le ricerche sulle feci acoliche e sulla bile, appartengono esclusivamente al Dr.* Galdi.

(1) Cfr. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Berlin 1836, pag. 258.

(2) Coprologia - Tesis. Buenos-Aires 1896, pag. 70.

rito per la ricerca sistematica dei corpi alloxurici (a. urico + basi xantiniche) nelle feci. In diverse comunicazioni che egli ha pubblicato nel 1895 e 1896, specie poi al XIV Congresso di Medicina interna a Wiesbaden (1), afferma che la escrezione dei corpi alloxurici per le feci si comporta differentemente nei neonati e negli adulti. E precisamente, mentre il meconio insieme alle basi xantiniche presenta anche acido urico, nel contenuto intestinale degli adulti, invece, trovansi quasi sempre soltanto basi xantiniche. Solo nelle feci d'un infermo di asma bronchiale ed un'altra volta dopo la somministrazione di calomelano Weintraud trovò anche nell'adulto cristalli di acido urico, quantunque non dica di qual metodo si sia servito in queste sue ricerche.

Dopo Weintraud la ricerca dell'acido urico nelle feci fu tentata da Petrén (2), ma sempre con esito negativo, sia estraendo le feci con acido solforico, sia estraendole parte con acqua e parte con una soluzione di soda.

In questo modo è rimasta in fisiologia l'idea che l'acido urico non esista nelle feci dell'adulto, e nell'egregia opera di Schmidt e Strassburger, la quale a pieno diritto deve considerarsi oggi come il codice modello per l'analisi delle feci in condizioni normali e patologiche, non si legge altro se non quanto Weintraud ha asserito e noi abbiamo qui esposto. Che anzi quei due autori, accennando al reperto di Lynk poco fa da noi ricordato, sollevano il dubbio che forse non si trattasse di un'eventuale mischianza di urina alle feci (3).

Quando Galdi istituì alcune ricerche, nel laboratorio di Naunyn a Strasburgo, sul ricambio dei corpi alloxurici nella leucemia, fu sorpreso dal fatto di trovar costantemente una certa quantità di acido urico nelle feci: in un caso una media di mgm. 17, in un secondo caso una media di mgm. 34 per giorno, con una oscillazione da un minimo di mgm. 13, ad un massimo di mgm. 48. Trattandosi allora di feci di individui patologici, si vollero esaminare anche quelle d'un individuo normale; ebbene anche in queste fu constatata la presenza di acido urico, quantunque non se ne precisasse la quantità (4).

Quest'ultimo fatto, ossia la presenza di acido urico nelle feci d'un individuo normale, dovette certamente impressionare Weintraud, il quale, facendo una recensione di quel lavoro, vi accenna come ad una cosa degna di nota.

Allora però fu usato solo un metodo indiretto. Le feci venivano bollite, anzitutto, secondo aveva proposto ed eseguito Weintraud, con una soluzione al-

---

(1) *Zur Entstehung d. Harnsäure im Säugethierorganismus.* Verhandl. d. XIV. Congr. f. inn. Med. zu Wiesbaden. 1896, pag. 190.

(2) *Ueber das Vorkommen, die Menge und die Abstammung d. Xanthinbasen in den Fäces.* Skandinav. Archiv für Physiologie. Bd. VIII, pag. 315.

(3) *Die Fäces des Menschen im normalen und krankhaften Zustande,* Berlin 1901, I. Theil, pag. 141.

(4) *Ueber die Alloxurkörper im Stoffwechsel bei Leukämie.* Archiv für experim. Path. u. Pharmak. Bd. LXIX, pag. 213.

lungata di acido solforico, perchè il processo di scomposizione delle nucleine, già iniziatosi nel tratto digerente, continuasse anche fuori dell'organismo sino ai prodotti finali, ossia i corpi alloxurici. Dopo la precipitazione di tutti questi corpi con la soluzione di argento, secondo il metodo di Salkowski per le basi xantiniche, e la conseguente separazione delle basi stesse con una corrente di acido solfidrico, si metteva in un palloncino di Kjeldahl il residuo che si aveva sul filtro dopo la filtrazione del liquido già saturo di H_2S. Se con l'apparecchio di Kjeldahl si arrivava a scoprire dell'azoto, questo non poteva provenire che da una certa quantità di acido urico precipitato, insieme con le basi xantiniche, dalla soluzione di argento sin dal principio della ricerca.

Ma il reperto di Galdi, oltre ad essere ottenuto con un metodo indiretto, concerneva una condizione patologica, tanto più che sappiamo ormai con ogni sicurezza che la produzione di acido urico nei leucemici trovasi spesse volte in considerevole aumento. Rimaneva sempre il problema: l'acido urico nelle feci comparisce solo in qualche caso patologico, come la leucemia, oppure è un componente costante delle feci normali? La soluzione di questo problema non è priva d'importanza scientifica e pratica, se per poco si pensi che il tubo intestinale nella sua notevole estensione non solo costituisce il tramite per cui le sostanze nutritive penetrano nell'organismo, ma potrebbe rappresentare ancora una superficie, attraverso la quale avvengano degli scarichi organici di sostanze di rifiuto. E ciò tanto maggiormente, quando, in condizioni morbose, o i comuni emuntoi son divenuti insufficienti per loro disturbi a compiere la funzione depuratrice dell'organismo, oppure nell'organismo stesso sono in sovrabbondanza i prodotti regressivi, diventati anche dannosi, sicchè più non bastano a sbarazzarli gli usuali emuntoi.

Bisognava dunque assodare prima di tutto la parte fisiologica della questione, ossia la presenza o meno, saltuaria o costante, dell'acido urico nelle feci dell'uomo adulto normale; e tale compito ci siamo proposti come il nucleo di questo lavoro, determinando l'acido urico fecale col metodo di Ludwig-Salkowski, il più preciso ed attendibile di quanti finora si conoscano.

Scegliemmo tre individui di sesso maschile, perchè non insorgesse alcun sospetto d'un'eventuale mischianza di urina alle feci. Il primo di questi fu uno di noi (Appiani), il secondo un collega della Clinica ed il terzo un infermiere assai bene ammaestrato, sicchè anche per le speciali condizioni degl'individui esaminati viene esclusa buona parte degli errori che possono presentarsi in simile genere di ricerca. Avemmo cura, nella scelta, che i tre soggetti fossero di differente costituzione organica ed abituati, fisiologicamente, ad una varia maniera di dieta, che noi rispettammo, lasciandola alla completa libertà del singolo individuo, salvo a registrarla nelle nostre tabelle. Così dalla varietà delle condizioni si sarebbero potuti avere dei dati più adatti ad una media finale, individuale e generica, ciò che a noi interessava sopratutto. Il primo di anni 24 è

un giovane magro ed asciutto, di temperamento eretistico, impressionabile, che nella sua alimentazione dà gran parte ai cibi azotati: pesa kg. 55. Il secondo appartiene a famiglia spiccatamente artritica e ne porta tutte le note: ha 27 anni, è corpulento, pesa kg. 97 e presenta una manifesta eccitabilità del sistema sanguigno arterioso. Per correggere le tendenze della sua costituzione, usa da qualche tempo una dieta preferibilmente vegetariana, unendovi giornalmente gm. 4.50 di ioduro potassico, che noi non facemmo sospendere durante i giorni di osservazione. Il terzo infine è un uomo validamente robusto, ha 34 anni e pesa kg. 78; strenuo mangiatore ed all'occasione anche buon bevitore, non fa alcuna restrizione nella scelta dei cibi, usando così una vera e propria dieta mista abbondante. A prescindere da queste differenze costituzionali, nessuno dei tre individui presentava, nel tempo delle nostre ricerche, malattia di sorta.

Furono scrupolosamente raccolte le feci delle 24 ore, che i nostri soggetti emettevano regolarmente in una o due volte al dì. Per ogni individuo si praticarono 5 ricerche, non tutte però in giorni consecutivi, ma alcune anche a diversi giorni d'intervallo, e ciò sempre allo scopo di aver maggiore varietà nei dati delle medie. Solo nel primo caso le feci furono limitate con l'ingestione di carbone animale.

Le feci, pesate fresche, venivano — subito dopo l'emissione (1) — ridotte ad una poltiglia omogenea in un grosso bicchiere mediante un frullo da uova e quindi mescolate esattamente con un litro di soluzione al 2 % di acido solforico. Questa massa liquida si bolliva quindi per tre ore a fuoco libero in una pentola smaltata, chiusa con coperchio metallico, aggiungendovi talvolta un po' d'acqua distillata durante la bollitura. Il liquido bollito, dopo una prima ed una seconda filtrazione —nella quale ultima si filtrava, sciolto in acqua distillata, il materiale rimasto sul primo filtro — si neutralizzava con acqua di barite sino ad un leggiero grado di acidità. Si filtrava allora di nuovo, si concentrava il liquido a bagnomaria e si alcalinizzava poscia con ammoniaca. Dopo un'ultima filtrazione, il liquido stesso era pronto pel metodo di Ludwig-Salkowski. Provato con differenti reazioni, esso non presentò mai traccia di albumina. Solo qualche raris-

(1) Si cercava di lavorar sempre sulle feci freschissime per sfuggire ad un appunto che si sarebbe potuto facilmente sollevare. Si conosce, infatti, sin dagli studi di Horbaczewski che l'acido urico si decompone abbastanza rapidamente coi fenomeni putrefattivi (Cfr. Sitzungsber. d. k. Akademie zu Wien. 98. III. 1889). Data la parentela fra acido urico e basi xantiniche, è utile aggiungere che i recenti lavori di Schittenhelm hanno dimostrato che le basi suddette diminuiscono considerevolmente quando si abbandonano le feci alla putrefazione, mentre le basi residue sarebbero piuttosto dipendenti dai nucleoproteidi dei batterì anzichè dal vero e proprio contenuto basale delle feci. (Cfr. SCHITTENHELM, *Die Nucleinbasen der Fäces unter dem Einflusse anhaltender Fäulniss.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXIX, pag. 199. Cfr. ancora: SCHITTENHELM und TOLLENS, *Untersuchungen über den quantitativen Antheil der Bakterien an Stickstoff und Purinbasen der Fäces.* Zentralbl. f. inn. Med. N. 30. Jahrg. XXV).

sima volta sentimmo il bisogno di ricorrere ad una filtrazione attraverso carbone animale, per decolorare e rendere quindi più sensibile l'eventuale precipitazione con l'argento e la miscela magnesiaca secondo il metodo seguito.

Abbiamo quasi sempre operato su cmc.200 di liquido, poche volte su cmc.100. In tutte le ricerche del primo caso si eseguirono due prove parallele, alla quale pratica ci attenemmo, saltuariamente però, anche negli altri due. Quando si fece la ricerca doppia, i risultati dell'una corrisposero a quelli dell'altra solo con una leggerissima differenza inevitabile, che non merita alcun conto: ad ogni modo dei due valori paralleli, quasi identici, si prese la media.

Non appena si versava nel liquido la soluzione argentea di Ludwig-Salkowski, si manifestò *in tutte le ricerche, senza alcuna eccezione, un evidente precipitato fiocconoso*, che si rendeva ancora più spiccato dopo alcuni minuti. Il processo ulteriore del metodo di Ludwig-Salkowski fu eseguito sempre coi più piccoli dettagli, e si ottenne *costantemente*, al termine di esso, una sostanza finamente granulosa, la quale, esaminata al microscopio, si dimostrava fatta essenzialmente di magnifici cristalli di acido urico, in quelle forme che si descrivono quando l'acido urico precipita da una soluzione cloridrica. Detti cristalli, raccolti sopra un filtro, si lavavano con acqua leggermente acidulata; si faceva quindi asciugare il filtro all'aria ed asciutto lo si metteva in un palloncino di Kjeldahl per la determinazione dell'azoto contenuto nei cristalli. Si calcolava finalmente l'acido urico in base al noto rapporto — acido urico : azoto come 3 : 1 —.

I risultati delle nostre ricerche sono esposti nelle tre seguenti tabelle. In queste noi abbiamo notato, oltre l'alimentazione del singolo individuo, il peso delle feci fresche e delle feci secche, l'azoto urico totale, l'acido urico totale, l'acido urico % delle feci fresche e da ultimo l'azoto urico e l'acido urico percentuale sulla sostanza secca delle feci. La quantità della sostanza secca fu calcolata non direttamente, ma secondo i dati di Schmidt e Strassburger (1). Questi autori assegnano, pel contenuto acquoso delle feci normali, dal 65 all'85 % con una media quindi del 75 %. Poichè nel primo caso le feci erano costantemente assai dure e ben conformate, nel secondo discretamente dure e conformate, e nel terzo piuttosto poltacee, noi ci siamo attenuti, pel calcolo, in tutti e tre i casi alla media normale del 25 % di sostanza secca sulla quantità della sostanza fresca fecale.

Ed ora veniamo alle tabelle:

(1) Cfr. loc. cit., parte II, pag. 108.

TABELLA I.

(*Osservazione I*).

Numero d'ordine e data	Dieta del giorno precedente	Peso in gm. delle feci fresche delle 24 ore	Azoto urico totale — mgm.	Acido urico totale — mgm.	Acido urico % sulle feci fresche — mgm.	Sostanza secca delle feci — gm.	Azoto urico % di sostanza secca — mgm.	Acido urico % di sostanza secca — mgm.
I. 25 gennaio 1904	Caffè 80 cmc., latte 750 cmc., 2 uova, burro 20 gm., formaggio 25 gm., pane 500 gm., brodo 250 ccm., riso 50 gr., carne di maiale arrostita 150 gm., verdura 60 gm., vino 400 cmc., una mela, fichi secchi 25 gr.	167	11.27	33.82	20.24	41.75	26.99	81.00
II. 26 gennaio 1904	Caffè 160 cmc., latte 700 cmc., 2 uova, burro 20 gm., formaggio 20 gm., pane 300 gm., polenta 60 gm., riso 50 gm., brodo 250 cmc., carne lessa 120 gm., verdura cotta 120 gm., frutta secca (datteri e fichi) 25 gm., una mela, vino 600 cmc.	170	7 42	22.26	13.01	42.50	17.45	52.37
III. 27 gennaio 1904	Caffè 80 cmc., latte 700 cmc., 2 uova, formaggio 40 gm., pane 250 gm., polenta 60 gm., riso 50 gm., brodo 250 cmc., carne 150 gm., verdura 80 gm., frutta secca (datteri e fichi) 40 gm., vino 500 cmc, un punch	156	8.74	26.24	16.8	39.00	22.41	67.28
IV. 29 gennaio 1904	Caffè 80 cmc., latte 650 gm., 2 uova, burro 20 gm., formaggio 50 gr., pane 200 gm., polenta 60 gm., riso 50 gm., brodo 250 cmc., carne arrostita 200 gm., verdura 80 gm., fichi secchi 50 gm., torta gm. 370, vino 1700 cmc.	245	4.34	13.02	5.32	61.25	7.08	21.25
V. 3 febbraio 1904	Caffè 80 cmc., latte 850 cmc., 2 uova, burro 20 gm., formaggio 25 gm., pane 400 gm., polenta 60 gm., riso gm., 50 brodo 250 cmc., carne di maiale 70 gm., verdura 90 gr., fichi secchi 50 gm., vino 500 cmc.	147	6.61	18.63	12.67	36.75	16.89	50.69
	Medie	177	7 59	22.79	13.63	44.25	18.16	54 51

TABELLA II.

(*Osservazione II*).

Numero d'ordine e data	DIETA DEL GIORNO PRECEDENTE	Peso in gm. delle feci fresche delle 24 ore	Azoto urico totale — mgm.	Acido urico totale — mgm.	Acido urico % sulle feci fresche — mgm.	Sostanza secca delle feci — gm.	Azoto urico % di sostanza secca — mgm.	Acido urico % di sostanza secca — mgm.
I. 23 aprile 1904	Latte 375 cmc., brodo 200 cmc., pane 120 gm., polenta 60 gm., verdura cotta (insalata e piselli) 400 gm., formaggio 50 gm., un'arancia.	174	7.14	21.42	12.31	43.50	16.41	49.24
II. 25 aprile 1904	Latte 375 cmc., brodo 200 cmc., pane 125 gm., piselli cotti 100 gm., 4 carciofi, 1/2 pollo, salame cotto 250 gm., un'arancia.	173	6.26	18.78	10.85	43.25	14.47	43.42
III. 4 maggio 1904	Latte 375 cmc., brodo 200 cmc., pane 120 gm., piselli cotti 100 gm., 1/2 pollo, salame cotto 300 gm., formaggio 50 gm., un'arancia.	180	6 16	18.48	10.26	45.00	13.68	41.06
IV. 5 maggio 1904	Latte 375 cmc., brodo 200 cmc., pane 400 gm., piselli, carciofi e fagiuoli cotti 500 gm., formaggio 70 gm.	410	7.00	21.00	5.12	102 50	6.82	20.48
V. 6 maggio 1904	Latte 375 cmc., brodo 200 cmc., piselli ed insalata cotta 350 gm., carne 50 gm., formaggio 30 gm.	165	7.00	21.00	12.75	41.25	16.96	50.90
	Medie	220.40	6.71	20.13	10.26	55.10	13.66	41.02

TABELLA III.

(*Osservazione III*).

Numero d'ordine e data	DIETA DEL GIORNO PRECEDENTE	Peso in gm. delle feci fresche delle 24 ore	Azoto urico totale — mgm.	Acido urico totale — mgm.	Acido urico % sulle feci fresche — mgm.	Sostanza secca delle feci — gm.	Azoto urico % di sostanza secca — mgm.	Acido urico % di sostanza secca — mgm.
I. 12 maggio 1904	Caffè e latte 300 cmc., pane 930 gm., brodo 100 cmc., riso in brodo 700 gm., carne 100 gm., formaggio 40 gm., vino 1400 cmc.	395	16. 52	49. 56	12. 54	98. 75	16. 73	50. 19
II. 14 maggio 1904	Caffè e latte 300 cmc., pane 630 gm., polenta 80 gm., brodo 400 cmc., riso in brodo 600 gm., pasta in brodo 500 gr., 2 uova, carne di manzo 100 gm., verdura 180 gm., vino 500 cmc.	410	8. 68	26. 04	6. 35	102. 50	8. 47	25. 40
III. 15 maggio 1904	Pane 470 gm., polenta 100 gm., brodo 800 cmc., pasta in brodo 600 gm., carne 100 gm., formaggio 40 gm., patate 100 gm., un carciofo, vino 1200 cmc.	535	5.58	17. 64	3. 30	133. 75	4. 39	13. 19
IV. 17 maggio 1904	Caffè e latte 300 cmc., pane 710 gm., polenta 100 gm., brodo 100 cmc., riso in brodo 1000 cmc., pasta in brodo 600 gm., carne 100 gm., patate 50 gm., formaggio 30 gm., vino 750 cmc.	300	8. 96	26. 88	8.96	75.00	11. 95	35. 84
V. 18 maggio 1904	Pane 250 gm., pasta asciutta 700 gm., brodo 300 cmc., pasta in brodo 600 gm., carne 100 gm., vino 900 cmc.	100	6. 72	20. 16	20.16	25. 00	26. 88	80. 64
	Medie.	348	9. 35	28. 05	10. 26	87. 00	13. 68	41. 05

(*Continua*).

V.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. GUIDO BACCELLI

Intorno alla natura e genesi delle cellule intestinali sfigurate

per il Dott. GIOVANNI GALLI, Assistente.

La presenza di muco nelle feci ha una grande importanza per stabilire la diagnosi di catarro intestinale e dall'aspetto macroscopico di esso si può talora giudicare quale è la sezione di intestino malata. È necessario però subito dire, che la assenza di muco nelle feci non esclude uno stato infiammatorio acuto o cronico dell'intestino, conoscendosi dei casi di processi flogistici anche delle ultime parti dell'intestino crasso senza eliminazione di catarro colle feci. La ragione di tale fatto è da cercarsi nelle proprietà digestive del mestruo enterico, che scompone il muco e gli elementi cellulari contenutivi, specie quando il contatto è di una certa durata. La produzione catarrale è piuttosto scarsa per l'intestino tenue ed invece copiosa per il crasso. In caso però di eccitata peristalsi intestinale e consecutiva rapida emissione del contenuto si può trovare nelle feci una quantità di catarro bene apprezzabile ad occhio nudo anche nell'infiammazione delle parti alte dell'intestino: se no il catarro delle sezioni alte si altera facilmente ed è persino in parte digerito perdendo così ogni fisionomia macroscopica.

Nelle flogosi delle vie alte il catarro sta mescolato alle feci, mentre nelle infiammazioni dei tratti intestinali bassi esso ricopre le feci, sta fra le scibale e può anche venire espulso solo in quantità diversa, talora con premiti e dolori colici. A questi criteri macroscopici l'esame istologico porta un notevole aiuto nello stabilire dove sta la lesione. Se questa affetta le parti alte dell'intestino allora gli epiteli si presentano in parte digeriti e spesso assieme a granuli di bilirubina, se l'affezione catarrale sta a carico dell'intestino crasso allora il numero degli epiteli è grande, più o meno ben conservati e con essi se ne vedono alcuni con un'alterazione, che da Nothnagel (1) fu descritta sotto il nome di *Verschollung*, sfiguramento. L'aspetto caratteristico epiteliare va in tal caso perso, le cellule appaiono più piccole, è sparito l'aspetto finamente granuloso del protoplasma normale, ed invece

(1) Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Darmes, 1884.

questo diventa omogeneo, d'aspetto cereo e d'una trasparenza appannata. Il nucleo è poco appariscente e talora completamente scomparso.

Gli autori non sono d'accordo sulla natura di queste cellule, per taluni essi sono epiteli degenerati (degenerazione amiloide, jalina, ecc.), per altri sono residui di epiteli in via di sfacelo, per altri (Schmidt) (1) sono cellule epiteliali in preda ad un processo di imbibizione del protoplasma da parte di grassi saponificati.

Osservando al microscopio un preparato a fresco di catarro intestinale si vede una sostanza fondamentale amorfa più o meno trasparente nella quale stanno elementi vari. In genere il catarro delle vie alte è commisto riccamente a residui alimentari, mentre gli elementi cellulari predominano, se esso proviene dalle vie basse, in ogni caso colpisce la grande quantità di cellule epiteliali e la penuria di globuli di pus, fatto che sta in opposizione al reperto del catarro di altri organi per esempio delle vie respiratorie.

Gli epiteli non hanno tutti lo stesso aspetto, alcuni appaiono ben conservati, il nucleo è facilmente visibile e la forma integra, altri hanno un aspetto più irregolare, il nucleo è poco chiaro ed appare solo portando la vite micrometrica al massimo di accomodamento, altri invece non lasciano più trasparire il nucleo ed infine talora si vedono nel campo dei frammenti cellulari informi.

Se si osservano attentamente più campi si vede come esista una svariatissima gradazione nella forma e contenuto delle cellule epiteliari, variabilissima anche per le diverse defecazioni ed è possibile trovare forme di passaggio numerose, così da risultarne l'impressione, che si ha a che fare con un *elemento cellulare unico in preda ad una trasformazione distruttiva sorpresa in momenti diversi.*

Se si ricorre all'uso di mezzi coloranti, resta confermata tale ipotesi, perchè talora succede, osservando il progredire della goccia del liquido colorante sotto il vetrino coprioggetti, di vedere che cellule le quali prima apparivano come sprovviste di nucleo, ne posseggono uno. Questa comparsa sotto l'influsso dei mezzi coloranti comuni del nucleo si verifica molte volte per gli epiteli sfigurati. Ciò è uno degli argomenti che a me sembrano validi per combattere l'ipotesi di Schmidt, che lo sfiguramento di questi epiteli sia dovuto ad un'imbibizione di grassi nel loro protoplasma. Se ciò fosse, non si spiega bene come questo deposito di grassi permetta la tinzione del protoplasma e del nucleo in modo talora rapidissimo ed in modo uniforme. Cercando invece di ottenere una colorazione coi reagenti comuni del grasso non si riesce a dare nessuna tinta caratteristica neppure ad una parte della massa cellulare sfigurata.

(1) *Die Faeces des Menschen in normalen und krankhaften Zustande*, 1901. I. 89.

Essendo l'opinione di Schmidt su questo argomento assai autorevole e la sua ipotesi la dominante, così aggiungo altri argomenti per dimostrarne la base poco sicura.

È curioso, che epiteli di origine comune e distaccatisi dalla mucosa in periodi uguali di tempo abbiano a mostrarsi così variamente trasformati all'esame microscopico, come si è detto. Schmidt afferma che l'imbibizione grassosa avviene quando l'epitelio è già distaccato, or bene perchè una parte si sfigura ed un'altra no? Perchè l'une cellule vengono impregnate l'altre no, pur trattandosi di epiteli contenuti in uno stesso brandello di muco e quindi a contatto con reparti di feci identici?

Io ho usato di artifici, che non siano così aggressivi ed equivoci, come quello consigliato da Schmidt, per liberare gli epiteli sfigurati, adoperando cioè l'acido acetico a caldo. Ho messo il catarro intestinale contenente gli epiteli in parola in mestrui diversi allo scopo di sciogliere il grasso saponificato, che impregna secondo Schmidt il loro protoplasma. Feci uso di glicerina, olio, alcool, etere, soluzioni alcaline e con preparati estemporanei o fatti dopo più o meno tempo cercavo anche coll'uso del calore la scomparsa della sostanza grassa infiltrante che doveva avvenire con un rischiaramento del protoplasma ed apparizione del nucleo, ma non mi riuscì mai, cosicchè si deve pensare od alla non esistenza di detta sostanza oppure che essa ha una resistenza speciale a lasciarsi sciogliere ed è combinata in modo molto stabile col protoplasma, il che però sta in contraddizione colla facilità relativa di coloramento con i comuni colori d'anilina. Trattandosi poi di un'imbibizione ed essendo perciò rispettato il protoplasma si capisce anche male, come gli epiteli con tale aggiunta di sostanza abbiano ad impiccolire.

Esaminando a più ore di distanza il muco posto nei diversi mestrui si può constatare come non solo gli epiteli sfigurati non ritornano normali, ma anche quelli che erano stati immessi bene conservati, appaiono in preda a processi regressivi ed in via di sfacelo. Si eseguisce cioè con queste prove artificialmente ciò che avviene nell'intestino, quando vi è stipsi ed il catarro permanendo maggior tempo si dissolve con disfacimento degli elementi cellulari in esso contenuti.

Gli epiteli sfigurati si lasciano invece poco influenzare dalla stipsi, anzi Nothnagel avendoli trovati specialmente in questa manifestazione dell'enterite, e cioè posti fra scibale e scibale, ne inferiva, che essi fossero epiteli raggrinzati e prosciugati. Però il fatto che essi non si rigonfiano messi in acqua e l'essere anche presenti durante le deiezioni diarroiche, fece cadere l'ipotesi di Nothnagel.

Kitagawa (1) ha trovato nelle autopsie di individui che avevano sofferto

(1) Zeit. f. klin. Med. XVIII. 9.

di enterite gli epiteli sformati nella mucosa intestinale, quindi anche ciò è un ottimo argomento per combattere l'ipotesi di Schmidt ed altri, che lo sfiguramento degli epiteli avvenga quando questi sono già staccati dalla mucosa.

Di fronte alle sostanze tossico-irritanti intestinali gli epiteli non si comportano tutti ad un modo: anche qui avviene ciò che si verifica negli altri organi, per esempio, reni, fegato, per i quali l'azione di un veleno non è universale e nelle sezioni microscopiche si vedono cellule completamente alterate, altre in via di alterarsi, altre ancor sane. Ciò avviene anche per le degenerazioni, per esempio nella amiloide del rene, vicino ad un glomerulo con epiteli degenerati ne stanno altri pure alimentati da diramazioni della stessa arteriola, che si presentano completamente normali. Non tutte le cellule di uno stesso organo hanno la stessa resistenza e ciò non è fatto di puro capriccio, ma sta in relazione coll'età di esse, colla sanguificazione speciale ed altre cause non ancora tutte note. Tale legge vale anche per l'apparato digerente e ciò spiega a parer mio il comportamento istologico dell'epitelio intestinale nelle diverse enteriti. Gli epiteli che si staccano rapidamente ed in breve tempo perdono la vita e vengono eliminati conservano il oro aspetto normale, si trovano nelle feci con caratteri istologici pressochè fisiologici. Se invece l'epitelio non si stacca dalla mucosa, pur venendo influenzatol dai materiali tossici, perderà le attitudini funzionali e subirà un processo regressivo, che a parer mio corrisponde a quello che Weigert ha descritto per la necrosi da coagulazione, in seguito alla quale il protoplasma perde ogni trasparenza, si fa lucente ed il nucleo scompare. Tali fatti si riscontrano negli epiteli sfigurati dell'intestino, per cui essi rappresenterebbero *cellule più resistenti che mostrano di lottare prima di morire e durante questo periodo subiscono la nota trasformazione.* Quando le feci indurite strisciano sulla mucosa contenente tali epiteli ne asportano una quantità rilevante e si trovano specie negli interstizi fra scibala e scibala. Molto probabilmente le cellule sfigurate hanno anche un'azione protettiva per le cellule sottostanti e quindi possono essere interpretate come elementi destinati a favorire una rigenerazione epiteliare e con ciò avrebbero un valore clinico favorevole.

Le defecazioni stentate e scibalose, asportandole toglierebbero questa superficie di protezione, aggravando le condizioni dell'intestino e perciò esse dovrebbero venire ogni volta evitate.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*
(48)

Anno XII. Roma, aprile 1905 Vol. XII-M. (fasc. 4).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica medica della Regia Università di Roma
diretto dal prof. G. Baccelli

Studi sulle leucemie e sulle pseudoleucemie

NOTA II

L'influenza che sulla leucemia esercitano le malattie infettive intercorrenti ed il suo valore terapeutico.

Ricerche del prof. FERRUCCIO SCHUPFER
incaricato di dietetica e terapia clinica, medico primario negli Ospedali di Roma.

I casi, nei quali si studiò l'influenza che alcune malattie infettive possono avere sulla leucemia, sono pochissimi, tanto che oggi se ne possono citare solo 45 e non tutti studiati con molta diligenza.

Per quanto concerne la tubercolosi, nella sua forma miliarica, fu studiata nei casi di leucemia del Quincke, del Lichtheim, dello Schmidt, del Besançon e Weil, dell'Hirschfeld e Tobias, dello Jünger e del Dock; per quel che riguarda la forma cronica talora con esito in tubercolosi miliarica, fu osservata nei casi dell'Elsner e Groat, dello Sturmdorf, del Parker, del Murrell, dello Stintzing, del Francksen, del Baldwin e Wilder, del Dock e del Prodi.

Le malattie intercorrenti studiate all'infuori della tubercolosi, furono:

a) per la leucemia linfocitica: la angina con sepsi (Heubner e H. F. Müller), l'angina streptococcica (Weil), la sepsi (Fröhlich, Cabot), la stafilococcemia e la streptococcemia (Fränkel, Wende e Neutra), l'infezione colibacillare (Fränkel), l'infezione da stafilococco e da colobacillo (E. Müller), la polmonite diplococcica (Oette, Fröhlich, Klein, Thorsch, Grawitz e Hart), una flogosi del tessuto cellulare della guancia e delle fauci (Nichols);

b) per la leucemia mielocitica: l'eresipela (Richter, Pal e Freudenstein), una suppurazione dei seni nasali (Körmöczi), l'influenza con polmonite e pleurite (Kovàcs), la pleuropolmonite diplococcica (Kraus), l'influenza (Dock), l'influenza con pleurite (H. F. Müller), la pleurite purulenta di origine dubbia (Heuck), la peritonite (Da Costa), una malattia simile al tifo (Eisenlohr).

Essendo tutta la parte bibliografica estesamente riassunta nei recentissimi lavori del Neutra e del Dock, crediamo inutile esporla qui di nuovo, bastando darne alla fine del lavoro l'indice bibliografico, qui diremo solo che dagli studi suddetti risulta che il comportamento può essere vario e che sull'interpretazione da darsi al vario modo con cui la leucemia si comporta di fronte ad una malattia infettiva, ancora si è ben lungi dall'aver raggiunto l'accordo completo. Siccome in parte ciò è dovuto alla scarsità del materiale studiato così noi volentieri pubblichiamo sei nostre osservazioni, una delle quali interessantissima, trattandosi di una complicazione colla malaria, alla quale, com'è noto, si volle attribuire una parte importante nell'etiologia di molti casi di leucemia. Un secondo scopo di questo lavoro è quello di studiare l'azione terapeutica che sulla leucemia esercitano tali malattie infettive, e vedere se essa potrebbe venir utilizzata nella pratica.

OSSERVAZIONE I. — T.... F...., d'anni 59, da Torricella Peligna (Chieti) domiciliato in Roma, ammogliato, calzolaio, entra in clinica il 26 maggio. Nulla di notevole dal lato ereditario. A 15 anni contrasse l'infezione malarica, della quale però guarì in breve tempo. Due anni fa cadde, e battè la regione lombare per cui dovette stare a letto 10-12 giorni. Durante tale periodo notò la presenza di molte e piccole glandole alle regioni ascellari, le quali poi comparvero anche alle regioni inguinali. Dopo otto mesi ebbe un'eruzione vescicolo-pustolosa alla faccia ed al capo, accompagnata da diarrea, che guarì coi bagni di mare. Nel gennaio di quest'anno, in seguito a forti dispiaceri, cominciò a provare lieve dolore alla regione ipocondriaca sinistra, tosse ed abbondante espettorato. Il dolore dopo pochi giorni di letto scomparve, la tosse ancora permane. Da due mesi si accorse che la milza è notevolmente aumentata di volume. Non si espose mai a strapazzi, non è alcoolista, nè sifilitico.

Ora è alquanto emaciato. I gangli linfatici, al collo, all'inguine, all'ascella ed all'epitroclea, presentano una grandezza variabile da quella di un pisello a quella di una nocciola. L'apice del polmone sinistro è abbassato di circa 2 cm., ha risonanza ridotta timpanica ed all'ascoltazione fa udire il murmure vescicolare debole, accompagnato da scarsi rantoli a piccole e medie

bolle, alquanto risonanti. Oltre a ciò nel resto dell'ambito polmonare la respirazione è accompagnata qua e là da rantoli umidi e da ronchi espiratorî. Il cuore è normale. La milza molto ingrandita arriva in avanti alla linea mammillare, ed in basso alla linea trasversa ombelicale. Il fegato è discretamente aumentato di volume. All'esame del sangue il 28 maggio si ha: globuli rossi 2,240,000, globuli bianchi 520,000, rapporto dei bianchi ai rossi 1 : 5. In preparati colorati si nota scarsissimo numero di emazie nucleate, assenza di poichilocitosi, rarissime cellule eosinofile, prevalenza assoluta dei linfociti piccoli (92 °/₀), discreto numero di polinucleati neutrofili. All'esame degli sputi si nota la presenza del bacillo di Koch. Le condizioni dell'infermo si andarono aggravando, la tubercolosi polmonare si estese sempre più; si ebbero elevazioni serotine di temperatura ed il volume delle glandule e della milza andò sempre lentamente aumentando. Il 14 giugno l'esame del sangue diede: globuli rossi 1,990,000, globuli bianchi 487,000, rapporto 1 : 4. In preparati colorati si ha lo stesso reperto avuto il 28 maggio Il malato morì il 12 agosto.

All'autopsia, oltre alle alterazioni caratteristiche della leucemia linfocitica, si riscontrò anche una tubercolosi polmonare diffusa.

Osservazione II. — T.... Q...., d'anni 42, da Barria (Aquila), vedovo, bracciante, entra in clinica il 29 gennaio. Nulla d'importante dal lato ereditario. La moglie morì per tubercolosi polmonare, ed anche alcuni dei suoi figli morirono della stessa affezione. Da bambino ebbe i comuni esantemi. A 18 anni contrasse la malaria che lo tormentò per un anno. Quattro anni fa ebbe la blenorragia della quale guarì in breve tempo. È discreto bevitore. Otto anni fa, nel luglio, ebbe una bronchite acuta che gli durò un mese; cinque anni fa, l'influenza, e dopo un anno il reumatismo articolare acuto. Nel febbraio dell'anno decorso ebbe febbre, e gli si tumefece la regione parotidea sinistra e le glandule linfatiche del collo. Nell'agosto dello stesso anno anche la milza andò aumentando di volume, e comparve debolezza generale ed affanno. Le altre glandule del corpo andarono fino ad ora progressivamente aumentando di volume, ed in questi ultimi tempi l'affanno si è fatto molto grave. Presentemente si ha a fare con un individuo pallido ed emaciato. I gangli linfatici nelle varie regioni sono tutti palpabili e della grandezza circa di una mandorla. Il cuore è spostato alquanto verso destra. Nel torace sinistro si hanno segni di versamento liquido, che arriva fino alla spina della scapola. Non vi sono segni di ascite. La milza arriva a tre dita sotto l'arcata ipocondriaca, ha bordo sottile, superficie liscia, consistenza aumentata. Il fegato è leggermente ingrandito, ha margine tagliente, superficie liscia, consistenza normale.

Il 2 febbraio l'esame del sangue ci diede: globuli rossi 3,600,000, globuli bianchi 380,000, rapporto 1:9, 5, emoglobina 85 per cento (Fleischl), valore globulare 1, 18. In preparati colorati si nota che quasi tutti i leucociti appartengono ai linfociti piccoli, però vi è anche un certo numero di linfociti grandi e di polinucleati neutrofili, e qualche polinucleato eosinofilo. Non si notano alterazioni nei globuli rossi.

Durante la degenza in clinica l'infermo fu sempre apirettico. L'affanno e la dispnea andarono aumentando, e così pure la quantità di liquido contenuto nel cavo pleurico sinistro, tanto che il 10 febbraio si dovette procedere alla toracentesi, estraendosi cmc. 2500 di liquido sieroso-ematico, con densità 1023, il quale nel sedimento dimostrò la presenza di numerose emazie ed abbondantissimi linfociti piccoli. Dopo il vuotamento l'infermo ebbe edema polmonare che fu vinto con iniezioni eccitanti, ed il giorno

dopo, sulla parte superiore al liquido rimasto, si udiva un netto ed aspro sfregamento pleurico. Il liquido si andò rapidamente riformando, tanto che dopo tre giorni esso arrivava già alla spina della scapola, e dopo 14 giorni il cavo pleurico sinistro era completamente riempito. Allora si praticò una seconda toracentesi, estraendosi cmc. 1500 di liquido sieroso-ematico, leggermente torbido, con qualche fiocchetto di fibrina, il quale all'esame microscopico dimostrò grande quantità di globuli rossi e di linfociti piccoli. Il giorno dopo ricomparve lo sfregamento pleurico che durò qualche giorno. L'esame del sangue, praticato il 27 febbraio, ossia tre giorni dopo la seconda toracentesi, ci diede: globuli rossi 3,200,000, globuli bianchi 372,000, rapporto 1:8,6, emoglobina 75 per cento (Fleischl), valore globulare 1,00. In preparati colorati si ebbe un reperto uguale a quello suddescritto.

Il liquido anche questa volta andò rapidamente riformandosi, ed il 10 marzo si dovette procedere ad una terza toracentesi, estraendo cmc. 2000 di liquido ematico, torbido, con densità 1018 ed enorme quantità di albumina. L'esame microscopico ci dimostrò abbondanza di emazie ed enorme numero di linfociti piccoli.

Dopo 5 giorni l'esame del sangue ci diede: globuli rossi 2,900,000, globuli bianchi 393,000, rapporto 1:7,3, emoglobina 70 per cento, valore globulare 1,20.

Microscopicamente si vedevano in enorme prevalenza i linfociti piccoli; ma in discreto numero erano anche quelli grandi. Scarsi i polinucleati neutrofili.

L'infermo volle uscire dalla clinica e non se ne ebbe più notizia.

Osservazione III. — C... S..., d'anni 43, da Frosinone, proveniente da Roma, entra in clinica il 20 maggio. Nulla degno di nota dal lato ereditario. Egli non è alcoolista, nè sifilitico, e non ebbe gli esantemi dell'infanzia. All'età di 4-5 anni soffrì di scrofolosi delle glandule del collo, di cui ancora si vedono le cicatrici. A 18 anni, per 12 mesi, soffrì di malaria. Durante la primavera facilmente va soggetto a disturbi intestinali. Nel luglio ultimo scorso notò la comparsa di macchie olivastre alle gambe. Nel novembre gli si ingorgarono le glandule dell'ascella sinistra, poi anche quelle della destra. Fattosi esaminare da un sanitario della clinica, questi fece diagnosi di leucemia a cellule miste. Qualche mese dopo, accompagnata da rossore, dolore e febbre, si presentò una tumefazione eresipelatosa alla regione sottoclavicolare sinistra, la quale dopo quattro giorni fu accompagnata da ittero. Di questa affezione il malato guarì in 18 giorni; ma, con loro sorpresa, i sanitari avvertirono che, durante il decorso dell'eresipela, le tumefazioni glandulari scomparvero, e che le prime a detumefarsi furono le glandule dell'ascella sinistra. Però pochi giorni dopo si presentarono dei noduletti duri, indolenti sotto la cute delle gambe, ed altri poi comparvero alle braccia ed al capo. Nel dicembre u. s. si tumefecero di nuovo tutte le glandule linfatiche, le quali divennero grosse come fagiuoli, e si aggiunse inappetenza, debolezza generale e vertigini, per cui ricorse alla clinica. Non sa dire a quando rimonti il tumore splenico.

Presentemente si nota la cute di colorito scuro, con macchie e strie brunastre, che ricordano il colorito degli addisoniani, le glandule linfatiche del collo, dell'ascella, dell'epitroclea, dell'inguine sono tutte ingorgate; ma non molto grandi (al più come nocciuole). La milza è grande, ed arriva a due dita trasverse sopra la cresta iliaca.

Il fegato è modicamente ingrandito. Nulla si nota a carico del cuore e dei polmoni.

All' esame del sangue si ha; globuli rossi 3,668,000, globuli bianchi 219,000, rapporto 1:17, emoglobina 0. 40 per cento (Fleischl), valore globulare 0. 54.

In preparati colorati coll'Universalfärbung di May-Grünwald si notano numerosi mielociti eosinofili e neutrofili, Mastzellen, ecc., insomma i soliti caratteri della leucemia a cellule miste, con discreto numero di polinucleati neutrofili.

Osservazione IV. — F... B..., d'anni 47, sarto, da Roma, entra all'ospedale il 1° agosto 1904. Nulla di notevole dal lato ereditario, o collaterale. Non è alcoolista, nè sifilitico, è piuttosto strenuo fumatore. All'età di 7-8 anni ebbe una malattia febbrile, durata circa 15 giorni. A 25 anni soffrì di un'eruzione impetiginosa alla faccia. Da 20 anni ha emorroidi, che ogni tanto gli danno flusso sanguigno; ma non eccessivamente abbondante. Sei anni fa cominciò ad essere molestato da diarrea piuttosto intensa, alternata a stitichezza, la quale non lo abbandonò più. Circa due mesi dopo dell'inizio della diarrea la milza cominciò a tumefarsi. L'appetito era conservato ed anche lo stato generale fino a due mesi fa era discreto. Quattro anni fa fu degente all'ospedale di San Giacomo dove, a causa del forte aumento dei leucociti (97,000), fu fatta diagnosi di leucemia e gli furono praticate delle iniezioni di arsenico, in seguito alle quali il tumore splenico diminuì.

Da due anni ha affanno quando si affatica. Non ebbe mai febbre. Da circa un mese la diarrea si è fatta tanto profusa da cagionargli un rapido decadimento di forze, e siccome da 7-8 giorni ad essa si è unita la febbre, così ricorre all'ospedale.

Ora è molto emaciato, anemico, con pochi capelli piuttosto secchi. L'area cardiaca non è aumentata di volume, alla punta e sul centro del cuore si ode un prolungato rumore di soffio dolce, sistolico. Il 2° tono polmonare non è accentuato. Nulla di notevole a carico del torace. L'addome non è meteorico; ma presenta alla palpazione un senso di leggera ed uniforme resistenza, e numerosi borborigmi. L'area epatica non è ingrandita, il fegato si palpa solo nelle profonde inspirazioni, è liscio, non dolente, a margine acuto, di consistenza normale. La milza, nell'ascellare media, arriva in alto alla 7ª costola, anteriormente alla mammillare, in basso tre dita sotto l'arcata ipocondriaca. Ha consistenza aumentata, bordo arrotondato, superficie liscia, non è dolente alla palpazione.

Poche glandule leggermente ingorgate e dure, si palpano all'inguine. Nulla a carico delle ossa.

L'esame del sangue fatto il 5 agosto ci diede globuli rossi 2,160,000, globuli bianchi 10,100, rapporto 1 : 215, emoglobina (Fleischl) 58 %, valore globulare 1. 34. In preparati, colorati col metodo Laporte, si vede un modico grado di poichilocitosi, non esistono emazie punteggiate, ve n'è qualcuna policromatofila, e qualche megalocito. Le emazie nucleate, nella proporzione del 0. 33 ogni 100 leucociti, sono tutte normoblastiche. I leucociti sono così distribuiti:

Polinucleari neutrofili	84. 22
» eosinofili	0. 11
Mielociti neutrofili	9. 55
» eosinofili	0. 00
Mastzellen	0. 11
Grandi c. mononucleate	0. 00
Cellule mononucleate non granulose con nucleo a bisaccia (Uebergangsformen)	0. 55
Linfociti grandi	0. 77
» medii	1. 22
» piccoli	3. 44

È da notare che tra le cellule mononucleate a granuli neutrofili ne esistono alcune di grandezza veramente notevole, e di forma molto allungata invece che rotonda.

Durante la sua degenza all'ospedale ebbe febbre modica, intermittente (38-38. 4), iniziantesi con leggeri brividi di freddo, e diarrea profusissima senza sangue, in seguito alla quale il 13 agosto morì. L'esame delle orine non fece rilevare nulla d'importante.

Il reperto anatomo-patologico fu il seguente: polmoni leggermente enfisematici, con congestione ed edema alla base del polmone destro. Glandule peribronchiali non ingorgate. Nulla a carico del cuore; qualche placca ateromatosa sull'aorta. Non vi è liquido nel cavo peritoneale. La milza, della lunghezza di 17. 5 cm., della larghezza di 11 cm. e dello spessore di 6 cm., presenta sulla capsula delle chiazze di ispessimento. Al taglio si notano cicatrici di antichi infarti, il colorito della polpa è rosso brunastro uniforme, le trabecole sono ispessite, i glomeruli non sono visibili. Il fegato presenta un diametro trasverso di 27 cm., uno verticale di 20, la cistifellea è piena di bile densa, brunastra. Le glandule dell'ilo del fegato sono pochissimo ingrossate (come fagiuoli), la superficie epatica è liscia. Sulla faccia inferiore del lobo destro si nota, subito sotto la superficie del fegato, una saccoccia grande come un grosso uovo di gallina, con pareti frastagliate, piena di liquido lattiginoso, in mezzo al quale nuotano brandelli necrotici di sostanza epatica. Questa saccoccia colla sua parete superiore è a ridosso della vena cava. Il fegato al taglio presenta l'aspetto di una leggera stasi.

I reni sono piuttosto piccoli, la sostanza corticale non è ben distinta da quella midollare, ed ha aspetto lardaceo, la capsula si stacca con difficoltà, asportando qualche brandello di sostanza renale. Non vi è degenerazione amiloide. Nel colon si nota una enterocolite ulcerativa, la quale rispetta appena qua e là qualche isoletta di mucosa; tale aspetto si ha anche nell'ultima porzione dell'ileo, mentre nella porzione media di esso esiste solo una enterite emorragica. Lo stomaco è normale; il midollo delle costole rosso cioccolatte. La famiglia non permise l'asportazione delle ossa lunghe.

All'esame microscopico del liquido della cavità epatica si nota un informe detritus, con qualche avanzo di cellula epatica alterata. Inoltre si vedono dei cocchi riuniti a 2-3.

In preparati per strisciamento dalla milza non si notano emazie nucleate: in essi si ha un'enorme prevalenza dei linfociti, mentre scarsi sono i polinucleari neutrofili ed i mielociti neutrofili. Assenti del tutto sono i leucociti eosinofili.

In preparati per strisciamento, fatti dal midollo osseo delle costole, si notano moltissime emazie nucleate, con nucleo unico rotondo od in mitosi.

Vi è un enorme numero di cellule mononucleate, alcune con granuli neutrofili, altre con granuli eosinofili, e forme di passaggio da esse ai polinucleari. Vi è poi un certo numero di cellule mononucleate non granulose, con protoplasma abbondante, in alcune intensamente basofilo, in altre neutrofilo; inoltre vi sono delle cellule mononucleate molto grandi con protoplasma quasi incoloro. Esiste infine un certo numero di cellule dall'aspetto dei linfociti grandi e piccoli.

Osservazione V. — Essa corrisponde al caso I della nostra nota I sulle leucemie e pseudoleucemie e quindi crediamo inutile di riportarla qui; nella discussione però ci serviremo anche di essa.

Osservazione VI. — G. P. P., d'anni 47, da Frosinone, maritata. Nulla d'importante dal lato ereditario. L'inferma non è sifilitica, e non ha abusato nè di vino, nè di liquori. Non ebbe mai malattie infettive, o traumi. Circa 14 anni fa fu presa da dolore all'ovaio destro, che la costrinse a letto per 7-8 giorni, e che cessò con una grave metrorragia (aborto?). Da allora ogni 2-3 anni il dolore si ripresentava, durava 4-5 giorni, e cessava col riposo a letto e con cataplasmi. L'inferma visse sempre tra le angustie ed i dispiaceri. Nell'ottobre di due anni fa ebbe una forte metrorragia, per la quale svenne, poi le perdite sanguigne più o meno forti durarono fino al gennaio dell'anno dopo, quindi cessarono, e con esse cessarono anche le mestruazioni. Però rimase debole, ed inoltre fin dal novembre di due anni fa si accorse che la milza era dolente e si andava tumefacendo. L'anno scorso in settembre si recò all'ospedale di San Giovanni, dove fu fatta diagnosi di leucemia. Con una cura arsenicale migliorò alquanto; ma poi essendosi molto affaticata, peggiorò di nuovo, ed allora ricorse alla nostra sezione d'Ospedale.

Esame obbiettivo (21 ottobre). — Donna piuttosto pallida, senza edemi agli arti inferiori. Nulla a carico dell'apparato respiratorio. Sulla punta cardiaca si nota un leggero rumore di soffio sistolico; i vasi del collo sono un po turgidi. La milza enorme arriva a livello dell'ombelico nella linea mediana, ed in basso oltrepassa di tre dita l'arcata ipocondrica. La milza è molto dura con una distinta incisura, liscia, non dolente alla palpazione. Il fegato è nei confini normali. Piccole glandule duro-elastiche, della grandezza di piccoli fagiuoli, si palpano solo all' inguine; ma non nelle altre stazioni glandulari. Le funzioni gastro-enteriche sono regolari, però l'inferma ha una certa inappetenza per la carne. Non vi è dolenzia alla percussione delle varie ossa. Esistono leggere elevazioni serotine di temperatura le quali però non oltrepassano i 37. 4-37. 9.

All'esame del sangue si notano: globuli rossi 2,832,000, globuli bianchi 130,000, rapporto fra bianchi e rossi 1 : 22, emoglobina (Fleischl) 45 °/₀, valore globulare 0. 79.

In preparati colorati i globuli rossi appaiono di forma e grandezza normale, si scorgono poche forme policromatofile o punteggiate. Vi è un discreto numero di globuli rossi nucleati, tutti però normoblastici. Quanto ai globuli bianchi per questa e per le susseguenti determinazioni vedi la tabella I.

Il 26 ottobre, il 3 ed il 7 novembre furono praticate delle iniezioni endovenose di collargolo (cgm. 5. 5 ognuna), in seguito alle quali la temperatura serotina si elevò a 38. 5-38. 6. Il 10 novembre fu fatta una iniezione di 10 cgm. di collargolo ed allora la temperatura serotina si elevò a 39. 3 e nei due giorni seguenti raggiunse i 39. 1 e 38. 8. Poi la temperatura ritornò normale.

Il 12 novembre, ossia al terzo giorno di febbre, l'esame del sangue ci diede: globuli rossi 3,244,000; globuli bianchi 92,000, rapporto 1 : 35; emoglobina 53 per cento, valore globulare 0. 81. Per rispetto ai globuli rossi le alterazioni erano eguali a quelle suddescritte.

Il 18 novembre, dietro consenso dell'inferma, si fece una iniezione endovenosa di 4 cmc. di sangue proveniente da un malarico con quartana doppia. Nei giorni seguenti fino al 5 dicembre l'inferma continuò a presentare elevazioni serotine di temperatura a 38-38. 4; ma l'esame del sangue non fece rilevare parassiti malarici. Il 4 dicembre l'esame del sangue dà: globuli rossi 2,684,000; globuli bianchi 42,000; rapporto 1 : 64, emoglobina 65 per cento, valore globulare 1. 21. In preparati colorati si vede che i globuli rossi hanno grandezza un po' variabile, alcuni sono veri microciti, molti sono policromatofili; non vi è poichilocitosi, scarse sono le emazie punteggiate. Esiste un certo numero di emazie nucleate le quali in generale sono policromatofile, e per lo più hanno un diametro superiore a quello normale, anzi esistono alcuni megaloblasti. Il loro nucleo talora è in mitosi.

Il 19 dicembre si constatò che la milza era alquanto aumentata di volume, ed inoltre esistevano edemi notevoli agli arti inferiori, e leggeri alla faccia. L'esame degli organi interni fu negativo. Il 18 dicembre la febbre serotina si era iniziata con forte brivido di febbre e cessò con sudore. Il 19 dicembre il reperto ematologico ci diede: globuli rossi 2,300,000; globuli bianchi 32,000, rapporto 1 : 72, emoglobina 0. 51 per cento, valore globulare 1. 11. In preparati colorati le emazie appaiono ben conservate, sebbene di grandezza un po' variabile, non esistono megalociti, parecchie emazie sono policromatofile, scarse sono quelle punteggiate. Esiste un certo numero di emazie nucleate, in generale policromatofile, e di diametro superiore a quello normale, e rari megaloblasti, alcuni dei quali punteggiati.

Per quel che riguarda i parassiti malarici si notavano scarsissime forme quartanarie.

5 gennaio. Il 20 dicembre l'inferma volle uscire dalla nostra clinica, ed in sua casa continuò ad avere forti accessi febbrili preceduti da brividi di freddo, che l'inferma dice essere stati fino ad oggi in numero di 3-4, intercalati da qualche giorno di apiressia. Gli edemi sono aumentati, ed oggi l'inferma rientra in clinica.

All'esame del sangue si ha: globuli rossi 2,028,000; globuli bianchi 13,600, rapporto 1 : 149, emoglobina 40 per cento, valore globulare 1. In preparati colorati si riscontrano globuli rossi di forma fisiologica; non esistono emazie punteggiate nè policromatofile nè nucleate. Invece numerosissime sono le amebe quartanarie (2 generazioni).

Il 5 l'inferma fu apirettica, il 6 ed il 7 ebbe due forti accessi malarici con esame del sangue positivo per la malaria.

16 gennaio. Dall'8 all'11 gennaio si somministrarono ogni giorno gm. 1. 50 di bisolfato di chinino. L'8 si ebbe ancora un accesso a 39. 1, poi solo lievi elevazioni serotine. Oggi l'esame del sangue è negativo per la malaria. Globuli rossi 1,984,000; globuli bianchi 28,800, rapporto 1 : 69, emoglobina 35 per cento, valore globulare 0. 87.

In preparati colorati si vedono le emazie di forma e grandezza fisiologica, ma alcune hanno un diametro superiore a quello normale, ed esiste anche qualche megalocito. Discretamente frequenti sono le emazie policromatofile, rarissime quelle punteggiate. Frequentissime le emazie nucleate, delle quali circa la metà sono normoblasti, l'altra metà ha diametro superiore a quello fisiologico, ed alcune sono veri megaloblasti. Il nucleo in

esse per lo più è unico, talora però è in mitosi. Le emazie nucleate hanno quasi tutte colorazione policromatica.

28 gennaio. In seguito ad iniezioni di ferro e di cacodilato sodico gli edemi sono quasi scomparsi, l'anemia è minore, l'appetito è ritornato, lo stato generale più soddisfacente. Persistono le elevazioni serotine di temperatura, che però raramente raggiungono i 38°; e che l'esame del sangue esclude esser dovute alla malaria.

Globuli rossi 2,808,000; globuli bianchi 62,960, rapporto 1 : 44. In preparati colorati si notano, per rispetto alle emazie, le stesse alterazioni notate il 16 gennaio, solamente minore è il numero delle emazie nucleate.

8 febbraio. L'inferma fino ad oggi continuò le iniezioni di cacodilato sodico e di ferro, ed inoltre negli ultimi 5 giorni prese ogni giorno gm. 1. 50 di chinino per bocca. Le elevazioni di temperatura persistettero, anzi più forti di prima; ma l'esame del sangue fu negativo per la malaria, nè del resto la febbre cedette all'uso del chinino. Lo stato generale è discreto. All'esame del sangue si ha: globuli rossi 2,480,000, globuli bianchi 70,400, rapporto 1 : 35. In preparati colorati le emazie presentano le alterazioni suddescritte.

3 marzo. Dall'8 al 25 febbraio prese ogni giorno gm. 1 di chinino, e fece altre 5 iniezioni di ferro e cacodilato sodico. In questo periodo le elevazioni serotine di temperatura raramente raggiunsero i 38°. All'esame del sangue si ha: globuli rossi 2,632,000, globuli bianchi 60,000, rapporto 1 : 44. In preparati colorati non si notano più emazie punteggiate, nè policromatofile. Vi è un certo numero di megalociti e megaloblasti.

27 marzo. Il 7 marzo si praticò una iniezione endovenosa di cgm. 12 di collargolo, il 19 marzo se ne fece una di cgm. 20, l'11 marzo di cgm. 20, il 15 di 16 cgm., il 18 di 18 cgm., il 22 di 20 cgm., il 25 di 10 cgm. In seguito ad esse le elevazioni di temperatura ordinarie nella nostra inferma non aumentarono.

All'esame del sangue oggi si ha: globuli rossi 2,788,000; globuli bianchi 93,200, rapporto 1 : 30, emoglobina 35 per cento, valore globulare 0. 62. In preparati colorati i globuli rossi presentano in generale forma e grandezza normali, non esistono globuli rossi punteggiati, nè policromatofili. Estremamente rare le emazie nucleate, e tutte normoblastiche. Non esistono parassiti malarici.

19 aprile. L'inferma ebbe leggerissime elevazioni di temperatura, anzi qualche giorno esse mancarono completamente. Dal 30 maggio al 7 aprile l'inferma fece ogni giorno l'iniezione di 1 cgm. di pilocarpina, dal 7 aprile al 10 le fece di cgm. 1. 5, dal 10 al 16 di nuovo di 1 cgm. Le iniezioni provocavano forte scialorrea ed una certa prostrazione generale. Ciò nonostante lo stato generale è discreto. Solo in questi ultimi giorni ebbe un poco di diarrea.

All'esame del sangue si ha: globuli rossi 2,400,000, globuli bianchi 27,200, rapporto 1 : 88, emoglobina 50 per cento, valore globulare 1. 04. Densità del sangue 1038. In preparati colorati si vedono le emazie di forma variabile, parecchie avendo un diametro superiore a quello normale, senza però raggiungere il volume di un megalocito. Scarse sono le emazie policromatiche, assenti quelle punteggiate. Le emazie nucleate, generalmente a nucleo unico, non sono policromatofile, esistono rari megaloblasti punteggiati. Non vi sono parassiti malarici.

24 aprile. Non si fece alcuna terapia. Persistettero le solite elevazioni serotine di temperatura.

All'esame del sangue si ha: globuli rossi 2,400,000, globuli bianchi 14,600,

rapporto 1:164, emoglobina 46 per cento, valore globulare 0. 96. In preparati colorati si vedono le emazie di grandezza variabile, ed alcune sono veri megalociti. Rari i microciti ed i globuli policromatofili. Non vi sono emazie punteggiate. Le emazie nucleate spesso hanno grandezza superiore a quella normale, e vi sono rari megaloblasti.

5 maggio. L'inferma, che 4 giorni fa era uscita dalla clinica, si presenta più pallida del consueto e più debole. Si sono accentuati gli edemi agli arti inferiori. Ebbe ieri febbre forte preceduta da brividi di freddo. Emazie 2,168,000, globuli bianchi 21,000, rapporto 1:103, emoglobina 45 per cento, valore globulare 1. 04. In preparati colorati si nota che le emazie hanno diametro variabile; ma nessuna raggiunge quello di un megalocito. Vi è un certo numero di emazie policromatofile. Non esistono emazie punteggiate. Vi sono poche emazie nucleate, talora policromatiche, di diametro normale, o superiore al normale. Rari i megaloblasti. Esistono *scarse forme malariche quartanarie adulte.*

15 maggio. Il 4 maggio ebbe, come si disse, un accesso febbrile malarico che si ripetè il 5, il 7, l'8, il 10 e l'11 Coll'uso del chinino le febbri furono tosto troncate. L'ammalata è abbattuta, anemica, con edemi agli arti inferiori.

Globuli rossi 2,088,000, globuli bianchi 22,400, rapporto 1 : 93, emoglobina 32 per cento, valore globulare 0. 76. In preparati colorati si nota scarso numero di emazie policromatofile, ed assenza di quelle punteggiate. Vi è discreto grado di poichilocitosi, e parecchie emazie presentano diametro superiore al normale. Le emazie nucleate generalmente non sono policromatofile, hanno un solo nucleo, per lo più presentano diametro superiore a quello normale, e qualcuna raggiunge il volume di un megaloblasto. Non vi sono parassiti malarici.

15 giugno. Gli accessi febbrili non si ripeterono, però lo stato generale andò peggiorando. Il numero dei leucociti invece aumentò ed il 13 giugno si aveva: globuli rossi 1,500,000, globuli bianchi 60,000, rapporto 1 : 25, emoglobina 22 per cento, valore globulare 0. 73.

Le formule leucocitarie di questa inferma durante questi otto mesi di osservazione sono riassunte nella tabella I.

TABELLA I. — *Formule leucocitarie della malata dell'osservazione VI.*

QUALITÀ DEI LEUCOCITI	21 ottobre	18 novembre	23 novembre	4 dicembre	19 dicembre	5 gennaio	16 gennaio	28 gennaio	8 febbraio	3 marzo	27 marzo	4 aprile	19 aprile	24 aprile	5 maggio	15 maggio
Polinucleati neutrofili	50. 72	50. 34	54. 74	46. 24	46. 62	44. 65	50. 91	30. 76	44. 80	43. 78	44. 47	61. 60	47. 75	41. 68	40. 33	21. 26
Polinucleati eosinofili	0. 74	0 64	0. 38	0. 62	2. 35	0. 19	0. 66	0. 88	0. 70	0. 49	0. 98	0. 97	0. 25	1. 61	0. 27	1. 52
Mielociti neutrofili	22. 95	21. 07	16. 79	19. 45	9. 41	23. 47	16. 58	40. 68	31. 00	29 95	29. 70	13. 64	13. 75	10. 79	6. 35	4. 81
Leucociti a granuli neutrofili con nucleo unico ma deformato.	5 40	6. 06	2. 05	5. 96	4. 24	1. 33	3 50	1. 48	3. 35	4. 69	2. 89	1. 94	11. 87	8. 68	5. 93	2. 78
Mielociti eosinofili	1. 30	0. 58	0. 51	0. 90	0. 94	3. 81	0. 83	1. 18	0. 80	0. 82	1. 37	0. 00	0 37	0. 86	0. 68	0. 63
Mastzellen	12 17	13. 62	15. 89	13. 98	23. 39	9. 35	17. 00	17. 75	13. 90	14. 73	12. 33	11 30	14. 62	20. 47	24. 31	47. 21
Grandi c. mononucleate	1. 86	1. 28	2. 69	2. 70	4. 08	4. 77	2. 42	1. 77	0. 90	2. 38	0. 74	3. 70	1. 75	1. 48	2. 27	3. 63
Linfociti grandi	3. 62	3. 49	4. 10	4. 36	3. 76	2. 86	3. 08	2. 36	2. 60	1. 48	4. 39	4 86	5. 12	8. 18	14. 42	13. 96
Linfociti medii.	0. 65	1. 92	1. 92	3. 78	3 14	2. 29	2. 08	1. 18	0. 80	0. 65	0. 94	0. 77	2. 75	2. 36	3. 59	2. 91
Linfociti piccoli	0. 56	0. 98	0. 89	2. 01	2. 04	7. 25	2. 91	1 92	1. 10	0. 99	2. 15	1. 17	1. 75	3. 84	1. 79	1. 26

I primi due casi si riferiscono alla leucemia linfocitica cronica. Nel primo di essi, nonostante lo sviluppo di una tubercolosi polmonare a decorso abbastanza acuto, che uccise l'infermo due mesi dopo le nostre ricerche, noi constatammo una cifra di globuli bianchi così forte che fa escludere l'idea che la tubercolosi possa avere in alcun modo influito sul numero dei leucociti circolanti. Inoltre il volume della milza e delle glandule linfatiche andò progressivamente aumentando, e quindi neanche sopra di esse la tubercolosi ebbe influenza alcuna. Ciò è in aperto contrasto con quanto dice lo Stintzing, il quale nel suo caso vide, sotto l'influenza di una tubercolosi cronica, regredire le tumefazioni glandulari, e diminuire notevolmente il numero dei leucociti; e così pure non è in accordo coi casi di tubercolosi miliarica del Quincke, del Lichtheim, dello Schmidt, del Besançon e Weil, dell' Hirschfeld e Tobias, del Dock e di altri, i quali tutti osservarono diminuzione nel numero dei leucociti. Giova però notare che, se tale diminuzione fu frequente nei casi di tubercolosi miliarica, invece in quelli di tubercolosi cronica essa per lo più non avviene, od è poco notevole (casi dell' Elsner e Groat, dello Sturmdorf, del Parker, del Murrell, ecc.).

Il nostro caso appartiene alla tubercolosi polmonare ad andamento acuto, ed è quindi importante, dimostrando che anche la tubercolosi acuta si comporta, per questo riguardo, come quella cronica.

Nel caso secondo, per la quantità ed unilateralità del liquido, per il suo alto peso specifico, per la quantità dell'albumina, per i suoi caratteri fisici, noi dobbiamo credere che si sia trattato di una vera pleurite, e non di un semplice trasudato, ed in tale credenza ci conforta anche lo sfregamento pleurico rude che si udì nei giorni che seguirono alle toracentesi. L'esame citologico, ed il fatto che la moglie ed i figli morirono tutti per tubercolosi polmonare, può far sospettare che anche la pleurite del nostro infermo fosse della medesima natura; ma, non avendo fatte particolari ricerche in proposito non possiamo insistere troppo su tale concetto.

Ad ogni modo a noi importa far rilevare che, nonostante la pleurite, il numero dei globuli bianchi non subì variazioni, e che anche la proporzione reciproca dei leucociti rimase press'a poco immutata. E si noti che dal primo esame ematologico all'ultimo trascorsero più di due mesi.

Nelle altre quattro osservazioni si tratta di leucemia a cellule miste. Nella prima di esse un'eresipela, accompagnata da ittero, fece regredire i tumori glandulari, già sviluppati alle due ascelle e, fatto notevole, la scomparsa loro cominciò dal punto più vicino a quello nel quale esisteva l'eresipela. Guarita questa, la leucemia riprese il suo corso ordinario; ma la tumefazione delle glandule ascellari non raggiunse più il grado che aveva prima della infezione streptococcica.

Nel quarto caso, una enterocolite gravissima, la quale aveva dato luogo ad un recente ascesso epatico, diminuì tanto la quantità dei leucociti da ridurli ad una modica leucocitosi. La milza non presentava trasformazione mieloide, il suo volume era molto moderato; ma, nonostante la scarsità dei leucociti, la forma leucemica ancora si poteva diagnosticare a causa della presenza di una quantità rilevante di mielociti neutrofili circolanti nel sangue. La scomparsa dei mielociti eosinofili e la scarsezza dei polinucleati eosinofili, si può facilmente mettere in rapporto colla forma infettiva, ed anche l'assenza assoluta di grandi cellule mononucleate e la quasi scomparsa delle Mastzellen indicano una tendenza del sangue a riprendere la formula leucocitaria neutrofila propria delle malattie infettive.

Nel caso V durante lo svolgersi di una bronchite fibrinosa e pleurite sinistra, che durò fino alla morte dell'infermo, il numero dei globuli bianchi da 108,000 scese a 90,000, ma poi risalì a 122,000, e poco prima della morte ridiscese a 109,000. Riguardo alla percentuale dei leucociti si ebbe solo una diminuzione dei mielociti eosinofili, dei linfociti grandi e di quelli di media grandezza; ma, siccome variazioni simili si possono avere anche indipendentemente da ogni complicazione, così possiamo dire che press'a poco la formula leucocitaria rimase immutata, come rimase immutato il numero assoluto dei leucociti.

Il caso VI si riferisce al tentativo terapeutico da noi fatto di curare la leucemia colla inoculazione di una malattia infettiva. Siccome molti autori sostengono che le malattie intercorrenti realmente siano capaci di arrestare il processo leucemico, ma che in generale riescono dannose perchè agiscono con troppa brutalità ed energia, così noi pensammo di provocare artificialmente nella nostra leucemica una infezione malarica quartanaria. In tal modo avevamo il doppio vantaggio, 1° di inoculare una malattia a decorso mite, 2° di aver a fare con una infezione che potevamo a nostro beneplacito dominare, mitigare e troncare quando ne fosse il caso.

Vero è che la malaria non è malattia data dai comuni batterî, e che quindi il caso nostro si sarebbe alquanto discostato dagli altri; ma tale considerazione avrebbe avuto valore solamente nel caso che la malaria non avesse fatto regredire i fenomeni leucemici; mentre un reperto positivo, come fu il nostro, è di grande giovamento per discutere i problemi che su tale argomento si agitano, e per vedere il vero valore terapeutico che le malattie infettive possono esplicare sulla leucemia.

Orbene, nella nostra inferma, dopo l'inoculazione del sangue malarico, ed anche dopo lo svolgersi degli accessi quartanarî tipici, in nessun periodo fu da noi notata una diminuzione di volume della milza, che anzi nel primo mese essa aumentò alquanto di volume, forse per il fatto dell'infezione malarica.

Le glandule linfatiche non si presentarono modificate; ma anche prima della iniezione esse erano appena palpabili.

Il periodo d'incubazione durò 30 giorni, ossia molto più di ciò che accade nei casi ordinari. Per il primo mese dopo l'inoculazione l'inferma continuò ad avere elevazioni serotine di temperatura simili a quelle che aveva prima dell'inoculazione del sangue malarico; ma l'esame del sangue escluse la loro natura malarica. Al trentunesimo giorno la febbre serotina fu molto più forte, e si iniziò con brividi di freddo, e l'esame del sangue fece vedere le caratteristiche forme malariche quartanarie. Dopo il primo accesso l'inferma volle uscire dalla clinica, e quindi non conosciamo esattamente l'andamento febbrile consecutivo: quando però, dopo 17 giorni, vi rientrò, era affetta di una quartana doppia, con abbondante reperto parassitario nel sangue.

Constatato il tipo febbrile, dopo quattro giorni troncammo le febbri coi preparati chinacei.

Durante tutto questo periodo notammo che l'inferma si andava anemizzando, e che comparivano edemi cachettici agli arti inferiori ed alla faccia. Il numero dei globuli rossi discese da 3,244,000 a 2,028,000, mentre il valore globulare da 0. 72-0. 81, salì, 13 giorni prima che si presentassero gli accessi febbrili, a 1. 21, e poi, durante questi, rimase a 1. 11-1. 00. Sette giorni dopo troncati gli accessi febbrili, il valore globulare ridiscese a 0. 87, mentre il numero delle emazie continuò a diminuire a 1,984,000. In seguito il numero delle emazie risalì fino a 2,808,000; ma, col sopraggiungere di una recidiva, il loro numero ridiscese a 2,168,000. Il valore globulare anche questa volta, circa 15 giorni prima della recidiva, salì da 0. 62 a 1. 04 risp. 0. 96, durante gli accessi si mantenne a 1. 04; ma, subito dopo troncata la febbre col chinino, ridiscese a 0. 76.

In base alle ricerche del Rossoni, il quale dimostrò che nel periodo di ricostituzione del sangue dei malarici l'emoglobina non segue di pari passo l'aumento dei globuli rossi, si potrebbe credere che a questo fatto fosse collegata la diminuzione del valore globulare, osservata dopo spenta l'infezione. Ma con ciò non si spiegherebbe perchè il detto valore fosse aumentato nei giorni che precedettero gli accessi e durante questi; senza contare che la diminuzione post-accessuale non si deve, nel caso nostro, riguardare che come un ritorno al valore che si aveva prima della infezione malarica. Gli studi finora fatti sulla malaria recente, e durante il periodo d'incubazione delle febbri malariche, nessuna luce portano su questo argomento; il fatto da noi osservato potrebbe esser normale nella malaria; ma potrebbe anche darsi che un individuo anemico o leucemico si comportasse a questo proposito diversamente da quel che faccia un individuo sano.

Rispetto agli altri caratteri delle emazie notammo una scomparsa delle

emazie punteggiate, e, durante gli accessi malarici primitivi, una scomparsa anche delle emazie nucleate. A quest'ultima però, dopo troncati gli accessi, seguì una vera inondazione nel sangue. Siccome una forte diminuzione dei globuli rossi nucleati si ebbe anche indipendentemente dagli accessi malarici, e non si verificò nella recidiva, così ad essa non possiamo attribuire troppa importanza. Invece è notevole che, mentre prima della malaria l'inferma non presentava nel sangue nè megalociti nè megaloblasti, questi comparvero già nel periodo d'incubazione, scomparvero transitoriamente dopo due accessi, si ripresentarono in discreto numero nella convalescenza e persistettero poi, tranne rare eccezioni, sino alla fine della nostra osservazione. Se si pensa che nella cachessia malarica è raro osservare un reperto simile, e che nel nostro caso anche il numero dei globuli bianchi si ridusse a cifre quasi normali, potremo dire che la malaria può imprimere alla leucemia molte delle note che caratterizzano la leucanemia. Anche lo Zeri, in un malarico estivo, in cattive condizioni igieniche e con una colite dissenterica, vide svilupparsi una tipica sindrome leucanemica, ma in essa non esistevano le alterazioni leucemiche degli organi che avevamo nel nostro caso, e che ci fanno ritenere che veramente la leucanemia, come fu primitivamente intesa dal Leube, abbia stretti rapporti colla leucemia. Ad ogni modo è interessante notare che, tanto nel caso dello Zeri come nel nostro, la sintomatologia leucanemica fu transitoria, appunto come suole accadere per la maggior parte delle sindromi che la malaria può mentire. Naturalmente però, mentre nel caso dello Zeri il sangue ritornò allo stato normale, nel nostro ridivenne nettamente leucemico.

Le variazioni che riguardano i globuli rossi nel lungo periodo di osservazione sono riassunte nella tabella II.

TABELLA II.

DATA	Numero delle emazie	Valore globulare	Poichilocitosi	Microciti	Megalociti	Emazie policromatofile	Emazie punteggiate	Numero delle emazie nucleate per rispetto a 100 leucociti	Megaloblasti	OSSERVAZIONI
21 ottobre.	2,832,000	0. 79	no	no	no	poche	poche	1. 95	no	
12 novembre. . . .	3,244,000	0. 81	no	no	no	id.	id.	0. 29	no	
18 novembre. . . .	..	..	..	..	..	..	..	..	..	Il 18 novembre iniezione di sangue quartanario.
4 dicembre	2,684,000	1. 21	no	si	no	molte	scarse	0. 48	alcuni	
19 dicembre	2,300,000	1. 11	no	no	no	parecchie	id.	0. 94	id.	Il 18 dicembre primo accesso malarico. Il 19 secondo accesso.
5 gennaio	2,028,000	1. 00	no	no	no	no	no	0. 00	no	
16 gennaio	1,984,000	0. 87	no	no	qualcuno	parecchie	rare	4. 75	parecchi	Dal 18 dicembre all'8 gennaio accessi di quartana doppia. Dal 7 gennaio chinino.
28 gennaio	2,808,000	..	no	no	id.	id.	id.	2. 64	id.	
8 febbraio	2,480,000	..	no	no	id.	id.	id.	0. 60	id.	
3 marzo	2,632,000	..	no	no	parecchi	no	no	1. 40	id.	
27 marzo	2,788,000	0. 62	no	no	no	no	no	0. 15	no	
19 aprile	2,400,000	1. 04	no	no	no	rare	no	2. 00	rari	Dal 30 marzo al 16 aprile iniezioni di pilocarpina.
24 aprile	2,400,000	0. 96	no	rari	alcuni	id.	no	1. 72	id.	
5 maggio.	2,168,000	1. 04	no	no	no	alcune	no	1. 52	id.	Il 4 maggio accesso malarico.
15 maggio.	2,088,000	0. 76	si	no	scarsi	scarse	no	0. 63	id.	Dal 4 all'11 maggio accessi quartanari.

Venendo a parlare più minutamente del comportamento dei leucociti vediamo che in questa inferma abbiamo avuto una diminuzione dei globuli bianchi in seguito a varie pratiche su essa eseguite.

La diminuzione da 130,000 leucociti a 92,000, che si ebbe dal 21 ottobre all'11 novembre, in seguito alle iniezioni endovenose di collargolo, è dubbio se si debba all'azione di questa sostanza, od alla reazione febbrile che costantemente accompagnò tale iniezione, e che quando essa fu piuttosto forte (gm. 10 di una soluzione all'1 per cento) fu veramente notevole (39. 4). E questo dubbio si affaccia alla nostra mente, osservando ciò che avvenne al principio di marzo, quando praticammo di nuovo le iniezioni di collargolo a dose molto superiore di quella della prima volta, essendosi iniettati ogni volta entro le vene circa cgrm. 20 della sostanza. Orbene, tali iniezioni furono ripetute il 7 marzo, il 9, l'11, il 13, il 15, il 18, il 22 ed il 25, in totale essendosi iniettati cgrm. 136 di collargolo, ma questa volta, forse per la maggiore purezza del prodotto, non si osservò alcuna reazione febbrile, ed invece di una diminuzione, si ebbe un aumento dei globuli bianchi, i quali da 60,000 salirono a 93,200. Quanto alla formula leucocitaria, si può dire che, nel periodo in cui avvenne la diminuzione surricordata, essa rimase press'a poco costante, e che solo si osservò un lieve aumento dei linfociti; fatto questo che si verificò anche durante il secondo periodo di iniezioni, quando il numero totale dei leucociti aumentò. Ma l'aumento fu troppo lieve perchè ad esso si possa attribuire una certa importanza.

D'altra parte nel giudicare questi risultati giova andare molto cauti, perchè una certa oscillazione, anche forte, nel numero dei leucociti si può avere indipendentemente da qualunque complicazione od intervento terapeutico, ecc. Infatti, per esempio, in un altro dei nostri casi di leucemia mielocitica, durante una cura di iniezioni di arseniato sodico, il numero dei leucociti, in 14 giorni, discese da 130,000 a 109,000, ed in altri 10 giorni a 96,000; ma poi, mentre si continuava nella stessa terapia, e senza alcuna causa apprezzabile, il numero dei globuli bianchi, in soli 4 giorni, salì improvvisamente di nuovo a 124,000. In un altro caso di leucemia linfatica acuta, senza alcun intervento terapeutico, il numero dei globuli bianchi in pochi giorni diminuì da 600,000 a 468,000, e di casi simili potremmo citarne parecchi. Anche alla diminuzione osservata nel nostro caso non si può per conseguenza accordare molto valore.

Ben diversa è la cosa quando non si tratta più, come nei casi surricordati, di oscillazioni più o meno forti, nonostante le quali il numero dei leucociti rimane sempre molto alto; ma di una diminuzione dei leucociti che li fa discendere a cifre quasi normali o talora inferiori alla norma. Tale evenienza, che forse non si verifica mai spontaneamente, nella nostra inferma si ebbe due volte; nella prima il numero dei leucociti discese

a 13,600, nella seconda a 16,400. Analizzando questi fatti, noi vediamo, che 16 giorni dopo l'iniezione di sangue quartanario, durante cioè il periodo d'incubazione, il numero dei leucociti era già disceso da 92,000 a 42,000, il giorno dopo il primo accesso febbrile esso era 32,000 e, dopo che gli accessi di quartana doppia erano continuati per 18 giorni, il numero dei leucociti era ridotto a 13,600. Cessati gli accessi febbrili, per mezzo della chinina, il numero dei leucociti tornò ad aumentare, e, dopo 8 giorni di apiressia, essi erano già 28,800, dopo 20 giorni 62,960, dopo un mese 70,400. E siccome un comportamento analogo si ebbe durante la recidiva, così non ci pare che possa sorgere alcun dubbio sulla dipendenza del fatto dalla malaria, tanto più quando si rifletta che l'aumento dei leucociti avvenne appena cessata la febbre, e nonostante la somministrazione del chinino, in seguito al quale il Pollitzer, il Sabrazès ed altri videro diminuire il numero dei leucociti. Un fatto notevole è che anche per i leucociti, come per le emazie, la diminuzione nel numero cominciò già nel periodo di incubazione, il che deve trovare la sua spiegazione nel fatto, che il parassita malarico, prima ancora di dare l'accesso febbrile, si moltiplica nella milza e nel midollo osseo, e quindi facilmente ne turba la funzione, anche se si tratta di tessuto leucemico. La diminuzione dei leucociti si ha in ogni soggetto malarico, e quindi fa minor meraviglia, che si possa essere verificata anche qui; avvertiremo solo, che siccome la numerazione fu da noi eseguita sempre durante l'apiressia, così non si può esser trattato di quella diminuzione che si ha talora durante l'accesso febbrile, e che alcuni riguardano come diminuzione apparente.

La seconda diminuzione nel numero dei leucociti si iniziò nel periodo in cui noi praticammo alla nostra inferma delle iniezioni di pilocarpina. Dopo 17 di tali iniezioni il numero dei leucociti era disceso da 93,200 a 27,200. Però, noi non crediamo che tale effetto possa senz'altro venir attribuito alla pilocarpina, sia perchè tale sostanza nel caso del Kühnau e Weiss provocò un fortissimo aumento dei linfociti, tanto da far pensare al passaggio di una pseudoleucemia in una leucemia linfatica, sia perchè molti autori iniettarono la pilocarpina senza notare diminuzione dei leucociti, sia perchè nel caso nostro la diminuzione si fece anche più intensa molti giorni dopo sospese le iniezioni, e persistette a lungo. A noi pare, che anche la seconda diminuzione dei leucociti si debba attribuire alla malaria, la recidiva della quale si ebbe 15 giorni dopo constatata tale diminuzione, dimostrando un comportamento analogo a quello osservato la prima volta, in cui la diminuzione dei leucociti era già marcatissima mezzo mese prima dello scoppio degli accessi febbrili. Otto giorni prima degli accessi malarici recidivi, il numero dei leucociti si ridusse anche di più, ossia a 16,400, per poi risa-

lire a 21,000, risp. 22,400 durante e dopo gli accessi quartanari. Come si vede, in ambedue i periodi il comportamento fu analogo.

Sulle variazioni nella qualità dei globuli bianchi, che accompagnarono l'infezione malarica, noi diremo che, durante il periodo d'incubazione, diminuì alquanto la percentuale dei polinucleati neutrofili, i quali poi andarono ancor più diminuendo, fino a ridursi al 30.76 per cento circa 20 giorni dopo finiti gli accessi febbrili. Un comportamento simile si ebbe anche nella recidiva, anzi qui, poco dopo troncati gli accessi, il numero dei polinucleati neutrofili discese a 21. 26 per cento. I polinucleati eosinofili presentarono oscillazioni varie e non caratteristiche. I mielociti neutrofili aumentarono di molto, dopo gli accessi primitivi, quando cioè il numero dei polinucleati neutrofili diminuì, ma lo stesso fatto non potemmo constatare nella recidiva. Un certo aumento si ebbe nella percentuale delle Mastzellen, specialmente durante gli accessi febbrili, anzi nella recidiva esse aumentarono enormemente fino a raggiungere la cifra di 47. 21 per cento (poco dopo cessati gli accessi febbrili).

Durante, e poco dopo gli accessi febbrili primitivi si notò anche un aumento delle grandi cellule mononucleate, che si ebbe anche nella recidiva, e così pure tanto nell'infezione primitiva, quanto nella recidiva, si ebbe un notevole aumento dei linfociti, il quale persistette anche per parecchi giorni dopo troncate le febbri. Mentre però nell'infezione primitiva l'aumento maggiore si ebbe per i linfociti piccoli, invece nella recidiva lo si ebbe per i linfotici grandi.

Ora, se noi confrontiamo questi reperti con quello che avviene nella malaria ordinaria, vediamo che anche in questa si può avere un aumento delle grandi cellule mononucleate; ma che l'aumento dei linfociti nella malaria ordinaria si ha piuttosto negli stadii cachettici, quando cioè si avvera anche una forte diminuzione di polinucleati neutrofili.

Dunque, quegli elementi bianchi che anche normalmente si trovano nel sangue si comportarono nella nostra leucemica, di fronte alla malaria, press'a poco come quelli degli altri individui malarici, sebbene vi sia stata una tendenza alla comparsa rapida di quelle alterazioni morfologiche, che più frequentemente si riscontrano nelle cachessie malariche, anzichè nelle infezioni recenti. Quanto agli elementi bianchi patologici del sangue leucemico, essi permasero press'a poco nella proporzione che avevano prima dell'infezione malarica, cosicchè la formula leucocitaria, nonostante la forte riduzione del numero totale dei leucociti, rimase nettamente leucemica.

Se ora poniamo a raffronto i casi nostri con quelli studiati dagli altri autori, ed esaminiamo il modo con cui l'organismo eucemico reagisce nelle varie infezioni, noi vediamo che esso può esser vario Possiamo cioè avere:

I. Che l'alterazione leucemica degli organi ematopoietici e lo stato del sangue non siano disturbati (nostri casi I, II e V);

II. Che, come nei nostri casi IV e VI ed in quelli del Nichols e di altri, sia disturbato il passaggio in circolo degli elementi bianchi del sangue per modo che il numero dei leucociti si riduca enormemente (in molti casi conservando la formola leucocitaria leucemica, in altri perdendo anche questa), mentre i tumori glandulari e la milza mantengono il loro volume primitivo, ed all'autopsia la milza, le glandule linfatiche ed il midollo osseo presentano ancora le caratteristiche alterazioni leucemiche;

III. Che, come nei casi dell'Eisenlohr, del Klein e di altri, mentre il numero dei leucociti e la percentuale degli elementi caratteristici di quella forma di leucemia si riducono enormemente, diminuisce o scompare anche la tumefazione delle glandole e della milza; ma all'autopsia si trovano ancora le note caratteristiche della leucemia;

IV. Che, come nel caso del Kraus, tutti i sintomi leucemici regrediscano per modo che nè in vita, nè dopo morte, si possano più dimostrare alterazioni leucemiche del sangue e degli organi interni.

Come si devono interpretare questi fatti?

Per darci ragione della regressione dei sintomi leucemici durante una infezione, si deve por mente al fatto che in tali casi la facoltà di fare scomparire o di attenuare i segni della leucemia, sia essa mielocitica, sia linfocitica, sia acuta, sia cronica, non spetta ad un determinato prodotto battecrico, ma è comune a molti di essi: la causa quindi, che qui agisce, deve esser comune a tutte le malattie infettive, e tra esse noi comprendiamo anche la malaria, perchè, sebbene secondo alcuni non sia dimostrata l'esistenza di tossine date direttamente dall'ameba malarica, pure molti fatti (nevriti, nefriti, emoglobinurie, ecc.) depongono per l'esistenza di un'intossicazione dell'organismo.

L'Ehrlich ed il Lazarus pensano che i veleni batterici abbiano azione chemotattica positiva solamente sopra i polinucleari neutrofili, i quali per conseguenza aumenterebbero nel sangue a detrimento degli altri leucociti, sui quali avrebbe azione chemotattica positiva una sostanza che si trova solo nella leucemia. Il Pinkus poi aggiunge che, oltre a questi fatti, si avrebbe anche una forte distruzione di tali cellule. In altri termini questi autori attribuiscono il fatto, in massima parte almeno, al bisogno che ha l'organismo di avere nel sangue circolante molti leucociti polinucleari, essendochè a questi e non alle altre forme si attribuiscono proprietà fagocitarie. La interpretazione parrebbe seducente; ma si deve pensare che nella leucemia, per quanto il numero percentuale dei polinucleari sia enormemente diminuito, pure il loro numero totale è bene spesso superiore alle cifre normali, e che, p. es., nel caso sopraricordato di linfocitemia del Klein, mentre prima che si presentasse la polmonite esistevano nel sangue 1739 leucociti polinucleari neutrofili, poi il loro numero discese a 1452, sebbene

la percentuale fosse salita da 2. 4 per cento a 60. 5 per cento; e lo stesso dicasi per il caso di leucemia linfoide acuta del Nichols, in cui nel sangue esistevano solo 2022 polinucleati, mentre normalmente ne esistono 5500. Orbene, anche in questo malato, in seguito ad una flogosi del tessuto cellulare della guancia e della faccia, il numero totale dei globuli bianchi diminuì da 134,800 a 29,600; ma i leucociti polinucleari si ridussero a 178 (!); mentre gli altri elementi erano rappresentati dai linfociti. Ed i casi del Nichols e del Klein non sono isolati, ed in tutti quelli in cui, durante una infezione, diminuisce enormemente il numero dei leucociti, mentre rimane molto alta la percentuale degli elementi patologici, il numero dei polinucleari non può certamente essere grande. E nel caso del Nichols e negli altri, la forte diminuzione dei leucociti non fu un fatto cachettico o premortale; chè nella leucemia ciò non suole osservarsi. Nè si dica che quando nei leucemici avviene una produzione eccessiva di polinucleari neutrofili si debba avere sempre per conseguenza una diminuzione non solo percentuale, ma anche assoluta, degli altri elementi, e specialmente di quelli patologici; poichè nella nostra osservazione V, durante il decorso di una bronchite fibrinosa e pleurite essudativa sinistra, il numero totale dei polinucleati neutrofili era di 75,054, mentre la cifra assoluta degli altri elementi rimase molto alta. Ciò dimostra che, se l'organismo volesse difendersi contro i prodotti batterici, potrebbe farlo aumentando semplicemente il numero dei suoi polinucleati neutrofili, e senza bisogno di far diminuire la cifra totale dei leucociti.

Se adunque, durante una malattia infettiva, diminuisce in un leucemico non solo la cifra percentuale; ma, talora in modo notevole, anche quella assoluta degli altri leucociti, che caratterizzano il sangue leucemico, fino a farli scomparire, ciò non vuol dire che il midollo osseo è costretto a produrre un numero maggiore di neutrofili polinucleati, ma che vi deve concorrere qualche altro fattore.

Infine giova osservare che nella nostra inferma IV, la diminuzione dei leucociti avvenne in seguito alla inoculazione della malaria, nella quale come è noto non si ha ordinariamente polinucleosi, nè in generale leucocitosi.

Il Fränkel, per spiegare la regressione di volume della milza e delle glandole linfatiche, e la diminuzione di numero dei leucociti, pensa esista una esagerata distruzione dei leucociti, non solo nei loro luoghi di origine, ma anche nel sangue stesso. In favore di tale ipotesi il Fränkel cita le forti quantità di acido urico che vengono eliminate quando comincia la diminuzione dei leucociti, ed il notevole peggioramento dello stato generale di questi infermi, che egli pone, almeno in parte, nel conto di una specie di intossicazione, dovuta ai fermenti liberatisi in causa della notevole distruzione dei leucociti.

Il Goldscheider, modificando l'ipotesi del Fränkel, crede che dapprima i leucociti si accumulino nei capillari degli organi interni, e specialmente in quelli del polmone, e che la loro distruzione avvenga poi a grado a grado. Ma contro tale ipotesi parla la ricerca del Körmöczi, il quale nel suo caso non potè trovare differenza fra il sangue periferico e quello degli organi centrali; ed inoltre, se si trattasse solo di una maggior distruzione dei leucociti nel sangue e nei luoghi di loro produzione, e non si ammettesse che contemporaneamente gli organi di loro origine perdessero la proprietà di produrli, non si spiegherebbe perchè l'aumento dell'acido urico nell'orina dovesse verificarsi solo nei primi giorni dell'infezione, e perchè p. es. il Kraus possa aver trovato nel suo caso il midollo osseo, la milza e le glandole linfatiche con struttura che egli si perita a definire come normale.

Infine coll'ipotesi del Fränkel non si spiega perchè in tali casi si abbia una alterazione anche qualitativa dei leucociti, e perchè alla leucolisi sfuggano a preferenza gli elementi polinucleari; i quali rispetto agli altri dovrebbero rappresentare le forme più adulte e quindi più labili. Nè il Fränkel pare tenga alcun conto dell'azione regressiva che i veleni batterici esercitano sul tessuto leucemico, azione che può esser causa di aumento di acido urico, e che noi dobbiamo ammettere possa avvenire anche in modo diretto, e non per reazione od intossicazione generale dell'organismo, avendo riscontrato nella nostra osservazione III, che i tumori leucemici, che primi scomparvero, furono quelli più vicini al focolare infettivo. Nè coll'ipotesi del Fränkel si spiega perchè il comportamento in tali casi sia diverso da quello che suole osservarsi nelle infezioni che colpiscono individui non leucemici, nei quali cioè, nonostante l'aumentata leucolisi, si ha un aumento talora notevolissimo dei polinucleari neutrofili.

Un'altra ipotesi pur essa dovuta al Fränkel, ammette che le malattie infettive intercorrenti paralizzino quei danni che sono la causa delle alterazioni leucemiche, in modo che, non solo si produrrebbe minor numero di cellule mononucleari, ma l'organismo farebbe subito valere il suo potere regolatore ed un maggior numero di esse si trasformerebbe in polinucleari. Secondo questa ipotesi nella leucemia non si avrebbe una sostituzione di un tessuto neoplasico ad uno normale; ma si tratterebbe solo di un modo particolare degli organi ematopoietici di reagire a certi stimoli; per modo che entrando in campo uno stimolo più forte, il midollo potrebbe ancora reagire in modo normale. Però, se così fosse, la formula citologica del sangue dovrebbe in ogni caso e costantemente accostarsi a quella che si ha in generale nelle infezioni, mentre molte volte, nonostante la diminuzione assoluta dei leucociti, la formula rimane nettamente leucemica, come tra gli altri dimostrano i nostri casi IV e VI, e l'aumento assoluto od almeno

relativo dei polinucleari neutrofili che dovrebbe aversi, secondo tale ipotesi, in generale manca.

L'Ortner ritiene che, a causa dell'*aumentato marasmo*, che si ha nelle malattie febbrili, la precedente iperplasia degli organi citogeni subisca una regressione od una sosta, e quindi non si abbia più l'esagerata produzione di leucociti. A questo fatto si aggiungerebbe anche la leucolisi. Se però tale ipotesi fosse vera, in ogni leucemico, che fosse in preda a marasmo progressivo e forte, si dovrebbe avere un fatto analogo; mentre la nostra esperienza ci dimostra esser molto rara la diminuzione dei leucociti nei leucemici anche nel grave marasmo, e perfino poco prima della morte. D'altra parte noi vediamo che in qualche caso di leucemia, associato a malattie infettive, poco prima dell'esito letale il numero dei leucociti torna ad aumentare, anche se prima esso era notevolmente diminuito (per esempio, nell'osservazione del Thorsch). A tali obbiezioni si aggiunga anche quella del Neutra che cioè in tali casi può esistere una manifesta tendenza alla leucocitosi, mentre nel marasmo tale tendenza non esiste.

Il Neutra, il quale è propenso ad accettare la teoria del Fränkel, crede che per spiegare la diminuzione dei leucociti si debba dare peso anche al consumo di cellule che si ha per la formazione degli essudati. Però noi riteniamo che a questo fattore non si possa accordare importanza, poichè se è vero, come noi stessi avemmo a dimostrare nel caso V, che in un essudato pleurico di un leucemico affetto da leucemia mielocitica si possono riscontrare tutti gli elementi che si notano nel sangue, viceversa nella enorme maggioranza degli essudati dei leucemici si ha l'ordinaria formula citologica. Inoltre la quantità di elementi contenuti in un essudato pleurico è sempre troppo piccola, perchè possa avere influenza sullo stato generale del sangue, specialmente quando gli organi ematopoietici non sono disturbati nella loro funzione, ed infatti nei comuni essudati, nonostante la enorme quantità di leucociti, che in essi si trova, si può avere leucocitosi.

Il Neutra dice che, come una invasione batterica nell'organismo normale produce leucolisi e leucocitosi, è naturale che lo stesso fatto avvenga nella leucemia, e siccome con tale ipotesi rimarrebbe da spiegare perchè nei leucemici non si abbia una leucocitosi polinucleare assoluta, così egli ne cerca la causa nel minor potere funzionale degli organi ematopoietici, potendosi, secondo lui, supporre che questi organi, i quali negli individui normali, nel tempo dell'invasione batterica, sono suscettibili di dare un notevole aumento della loro produzione cellulare, non siano in grado qui di esplicare la stessa azione essendo dalla lunga malattia indeboliti nel loro potere funzionale.

Ma noi osserviamo che molto spesso in tali casi gli organi ematopoietici non solo non inducono nell'organismo una leucocitosi polinucleare.

ma anzi producono meno polinucleari neutrofili di quello che non producessero prima. Quindi non solo non esplicano una maggiore funzionalità, ma diminuiscono notevolmente il potere funzionale che prima avevano. Per conseguenza il paragone che il Neutra fa con un cuore indebolito dall'alcoolismo, che resiste ad una infezione meno di un cuore sano, non è qui applicabile perchè, come dicemmo, *in molti casi* (quasi tutti quelli di leucemia mielocitica) dal midollo non viene richiesto maggior lavoro.

Secondo noi la spiegazione si deve ricercare nel fatto che la leucemia è malattia neoplasica, e, come tale, si comporta per rispetto alle malattie infettive precisamente come i tumori maligni.

Sono noti infatti i casi di cancri migliorati da un'eresipela, e sono note pure le esperienze del Coley, il quale, in 140 casi di sarcomi inoperabili, inoculando le culture in brodo sterilizzate dello streptococco dell'eresipela e del *bacillus prodigiosus*, dice di aver ottenuto 13 guarigioni. Osservazioni simili furono poi pubblicate dal Petersen e da altri, sebbene in esse generalmente si sia trattato di guarigioni transitorie, poichè nei casi che poterono esser seguiti a lungo si ebbe sempre la recidiva.

E come nei tumori maligni l'azione delle tossine batteriche è massima, quando queste vengono portate proprio a contatto del tessuto neoplasico, così la stessa cosa può osservarsi nella leucemia, come è dimostrato dal nostro caso III, nel quale la detumefazione delle glandule cominciò dall'ascella sinistra, ossia in vicinanza del focolare eresipelatoso. Ed un altro caso simile al nostro, l'unico del resto che esiste nella letteratura, è quello di leucemia linfatica del Klein, in cui, in seguito ad una polmonite destra le glandule linfatiche si detumefecero, cominciando da quelle dell'ascella destra. Nella leucemia quindi, come nei tumori maligni, le tossine batteriche esplicano la loro azione prima e più validamente là dove arrivano precocemente ed in maggiore copia.

Quindi, anche dal comportamento della leucemia per rispetto alle malattie infettive la teoria del Banti, che riguarda la leucemia come una sarcomatosi sistematica, riceve nuovo sostegno.

Però, come non tutti i sarcomi regrediscono dinnanzi alle tossine batteriche, così anche nella leucemia si può avere lo stesso fatto, e questo spiega, per esempio, i casi in cui, nonostante una eresipela (caso del Kraus), una pleuro-polmonite (caso del Müller), od una tubercolosi (casi del Prodi, dell'Ebstein e casi nostri), ecc., i sintomi leucemici non subiscono modificazioni. Anzi la frequenza con cui vediamo la tubercolosi non esplicare quasi alcuna azione sulla leucemia richiama alla nostra mente i casi di linfomi tubercolari, che molti anatomo-patologi considerano come linfomi veri, sui quali abbia allignato il bacillo della tubercolosi. Ebbene, anche in questi la presenza dei bacilli non fa affatto regredire il processo neoplasico.

Però una differenza notevole che passa fra la leucemia ed i tumori maligni di altra natura, è che, mentre, quando questi vengono guariti dai prodotti batterici lo stato generale del malato migliora, invece nella leucemia si ha bensì una attenuazione dei fenomeni leucemici, e anche si può avere una regressione dei tumori glandulari e di quello splenico, e perfino la scomparsa dal sangue circolante di quegli elementi che caratterizzano la leucemia, ma lo stato generale peggiora e la morte avviene per lo più a breve distanza dall'infezione stessa.

Nella nostra inferma, nella quale tentammo di trattare la leucemia colla inoculazione di sangue malarico, chiunque si fosse accontentato dell'esame del sangue avrebbe dovuto ammettere un miglioramento notevole, mentre considerando tutti gli altri sintomi si sarebbe dovuto molto dubitare del valore terapeutico delle pratiche da noi iniziate. Nè per il caso nostro può valere l'affermazione che alcuni autori fanno: che cioè l'azione batterica, sebbene sia benefica, in pratica riesca dannosa per la *brutalità* colla quale agisce, perchè l'infezione quartanaria non può considerarsi come malattia grave ed a decorso irruento.

Una spiegazione che a noi pare logica è che nella leucemia, siccome si tratta di un tumore a cellule funzionanti, diffuso a tutti gli organi ematopoietici, dei quali supplisce in gran parte la funzione; così tanto se in circolo non passano più gli elementi provenienti dal tessuto leucemico, quanto se in sua vece si ripristina un tessuto non funzionante, la composizione morfologica del sangue sarà in grave modo compromessa, donde la cachessia dell'individuo ed il rapido esito letale.

Nel primo caso, che forse è il più comune, in cui cioè l'azione batterica si limita a paralizzare il potere funzionante del tessuto leucemico, o ad opporsi comunque alla penetrazione degli elementi bianchi nei vasi sanguigni, è facile comprendere come, se anche il tessuto leucemico regredisce alquanto, la formula citologica del sangue resti leucemica e lo stato generale degli infermi peggiori, non potendo più gli elementi bianchi essere ripristinati nè dal tessuto leucemico, nè da quello midollare normale che ancora non si è potuto rigenerare. Nè contro tale spiegazione può valere il fatto che in tali casi i globuli rossi in generale non diminuiscono di numero, perchè la stessa cosa è dato di osservare nella pseudo-leucemia.

Più difficile è la spiegazione per quei casi in cui il tessuto leucemico realmente regredisce e scompare. Ora se ci domandiamo perchè col regredire di esso quello midollare non riprenda le sue funzioni normali, due spiegazioni si possono affacciare: o che il tessuto sarcomatoso venga sostituito da un tessuto non midollare (per esempio, un tessuto di cicatrice), o che il midollo che si sostituisce al neoplasma non sia capace di funzionare. Contro la prima ipotesi sta il comportamento degli altri tumori risiedenti

in altri organi, che scompaiono per azione batterica, ed il fatto che la radioterapia, mentre fa regredire i sintomi leucemici, anche se la malattia è avanzata, migliora eziandio lo stato generale, il che indica che il midollo è suscettibile di riprendere la sua funzione normale.

Nè si può credere che la radioterapia agisca in modo meno tumultuoso e più graduale di quello che possa fare un' infezione, perchè noi vedemmo succedere la stessa cosa in un' infezione mite com' è la malaria. Noi riteniamo piuttosto che la causa debba ricercarsi nel fatto che per il riassorbimento del tessuto sarcomatoso, si produce una intossicazione generale di un organismo, il quale è già in preda ad una infezione, e che questi due fattori insieme uniti agiscano fatalmente sul midollo, che a mano a mano dovrebbe sostituirsi al tessuto neoplasico, e ne paralizzino la funzione. Nella radioterapia abbiamo è vero l' intossicazione stessa per il riassorbimento dei materiali sarcomatosi; ma i suoi effetti si fanno sentire meno, perchè manca l'azione concomitante dell'agente infettivo, senza contare che mentre in quest'ultimo caso basterebbe che il midollo riprendesse il suo potere normale, invece quando c' è una infezione, a mano a mano che il midollo si rigenerasse si troverebbe costretto a sottostare ad un lavoro esagerato, che può esaurirne tosto la funzionalità.

Nei tumori di altra natura abbiamo è vero la contemporanea intossicazione ed infezione dell'organismo; ma gli organi ematopoietici sono sani, e quindi non si trovano nella condizione di dover sottostare ad un lavoro esagerato proprio nel momento in cui l'organismo provvede alla loro rigenerazione; nè i prodotti tossici, dati dal riassorbimento del tessuto neoplasico, si trovano così ad immediato contatto del midollo rigenerantesi come accade nel caso della leucemia.

Nè ci si obbietti che il numero dei leucociti non sempre diminuì fino ad aversi leucopenia, come dovrebbe succedere sempre quando il midollo osseo cessa di funzionare, e che anzi in molti casi esso rimase piuttosto alto e superiore alle cifre normali, perchè il rimanere aumentato il numero dei leucociti, quando la formula leucocitaria resta leucemica, non è l'espressione della reazione dell'organismo, ma il risultato della funzionalità del neoplasma, che fu diminuita ma non del tutto abolita. Che se a ciò si aggiunge che la diminuzione dei leucociti si ha anche in casi in cui il volume degli organi linfo-ed emopoietici non regredisce, dovremo sempre più convincerci che l'infezione in primo tempo fa diminuire o paralizza il potere funzionante del tessuto neoplasico; e che poi quando questo potere è del tutto o quasi abolito ed il tessuto leucemico regredisce, il tessuto midollare che lo sostituisce generalmente ancora non è in grado di riprendere la sua funzione normale. In tale ipotesi ci conforta sia la frequenza colla quale la formula leucocitaria rimane fino all'ultimo nettamente leucemica, indicando così che gli

elementi circolanti provengono ancora da organi leucemici, sia i casi di leucopenia estrema in cui vediamo il numero dei globuli bianchi discendere a 600, come nei casi del Wende e del Fränkel, od a 470 come in quello del Cabot.

Forse qualche effetto benefico potranno esercitare le infezioni in quei casi iniziali in cui esiste ancora una certa estensione di midollo osseo normalmente funzionante; ma non crediamo di andar errati dicendo che da queste pratiche terapeutiche difficilmente potremo attenderci qualche utile e permanente risultato.

BIBLIOGRAFIA.

Baldwin e Wilder. The American Journal of the medical Sciences, 1899, p. 656.

Besançon e Weil. Gazette hebdomadaire. 1900, p. 631.

Cabot. *Clinical Examination of the Blood.* IV ed., p. 177.

Da Costa. *Clinical Hematology.* Philadelphia. 1901, p. 263.

Dock. The American Journal of the medical Sciences. 1904, p. 565.

Eisenlohr. Virchow's Archiv. 1878, volume LXXIII, p. 56.

Elsner e Groat. The American Journal of the med. Sciences. 1901, p. 271.

Franksen. *Ueber die Complication d. Leukämie mit Tuberculose.* Inaug. Dissert. Göttingen, 1892.

Fränkel. Deut. med. Woch. 1895, n. 39.

Freudenstein. *Ueber Fieber u. fieberhafte Complikat.*, ecc. Inaug. Dissert. Berlin. 1895.

Fröhlich. Wiener med. Woch. 1893, n. 7.

Grawitz. *Klinische Path. d. Blutes.* Berlin. 1902, p. 339.

Hart. New York a. Philadelphia Medical Journal. 1903, p. 224.

Heubner. Deut. med. Woch. Vereinsbeil. 1895, n. 27.

Heuck. Virchow's Archiv. 1879, volume LXXVIII.

Hirschfeld e Tobias. Deut. med. Woch. 1902, p. 92.

Jaksch. Prager med. Woch. 1896, n. 45.

Jünger. Virchow's Archiv. 1900, vol. CLXII.

Klein. Zentralbl. f. inn. Med. 1903, n. 34 e 35.

Körmöczi. Deut. med. Woch. 1899, n. 47.

Kovács. Wiener klin. Woch. 1893, n. 39.

Kraus. Prager med. Woch., n. 41 e 42, e Beitr. z. inn. Med. Wien, 1900.

Lichtheim. Deut. med. Woch. Vereinsbeil., 1897, p. 193.

E. Müller. Jahrbuch f. Kinderheilk. 1896, XLIII, p. 130.

H. F. Müller. Deut. Archiv f. klin. Med. 1891, vol. XLVIII e 1892, vol. L.

Murrel. The Lancet. 1902, 19 luglio.

Neutra. Zeitschr. f. Heilkunde. 1903, volume XXIV.

Nichols. Amer. Medicine. 1903, n. 21.

Oetter. *Ueber d. Einfluss, etc.* Inaug. Diss. Greifswald. 1879.

Pal. Jahrbuch d. Wiener Krankenanst. 1896.

Parker. British med. Journal. 1902, 10 maggio.

Pollitzer. Wiener klin. Rundschau. 1899, p. 197 e 385.

Prodi. Riforma medica. 1903, 22 luglio.

Quincke. Deut. Archiv f. klin. Med. 1902, vol. LXXIV.

Richter. Charité-Annalen. 1895, vol. XXI.

Sabrazès. *Hématologie clinique.* C. R. du V Congrès français de méd. de Lille, 1899. Paris, 1900.

Schmidt. *Beitr. z. Lehre von d. Leukämie.* Inaug. Dissert. Göttingen. 1900.

Stintzing. Versamml. deut. Naturf. u. Aerzte in Heidelberg. 1889.

Sturmdorf. The American Journal of the med. Sciences. 1901, p. 166.

Thorsch. Wiener klin. Woch. 1896, n. 20.

Weil. Gazette hebdomadaire. 1900, n. 70.

Wende. The American Journal of the med. Sciences. 1901, p. 836.

Zeri. Riforma medica. 1904.

II.

R. Clinica medica della Università di Roma
diretta dal prof. Guido Baccelli.

Sulla vitalità dei globuli bianchi del sangue

Nuovi metodi di studio - Prime ricerche
Deduzioni in merito alla ipo- ed alla iperleucocitosi nelle infezioni

per il dott. GOFFREDO MARI, assistente.

(*Continuazione; vedi fascicolo n. 3*).

Or dunque, al nostro intento è innanzi tutto e in ogni caso essenziale mantenere i leucociti fuori dell'organismo in condizioni le più propizie e durature di vita.

A queste condizioni, che sono molteplici, meno che mai risponde il preparato microscopico, anche se conservato in una camera umida; l'immediato contatto delle singole cellule con il porta ed il copri-oggetti, tra cui son distese in sottilissimo strato se non schiacciate, ed il difetto di O, ben presto fanno perire gli elementi figurati del sangue. Nè le condizioni richieste sono meglio realizzate dal porta-oggetti cavo, dove l'essiccamento e la coagulazione apportano danni non certo minori.

A nostra esperienza si adattano abbastanza bene alla conservazione di piccole quantità di sangue dei tubicini sottili di vetro, aventi un lume di 2-3 mm. in diametro e di cui l'estremità inferiore è chiusa a tenuta di liquido, l'altra semplicemente con ovatta, in guisa da non essere impedito l'accesso all'aria. La forma che noi sogliamo dare a questi tubicini è quella riprodotta nella fig. 2; il sangue vi si conserva mescolato ad un opportuno anticoagulante.

L'indice più adatto per svelare lo stato di vita o di morte della cellula, è certo quello sopradiscusso della colorazione del nucleo. Ma ad ottenerla trovammo conveniente di scostarci dai metodi dagli altri autori finora preferiti, quelli cioè di aggiungere al sangue il colore in sostanza. Essi mirano con ciò ad evitare che l'aggiunta di qualche liquido alteri di per sè gli elementi cellulari.

Ora, questo timore, come dicemmo, è esagerato; l'aggiunta di adatte soluzioni anticoagulanti tende piuttosto a conservare che non a distruggere i leucociti, i quali invece si disgregano in gran numero precisamente nell'atto della coagulazione.

Di più, il mezzo colorante in sostanza abbisogna di un qualche tempo per disciogliersi; a un dato momento la sua concentrazione sarà maggiore in un punto che in un altro del preparato, per modo che, mentre alcuno cellule ne difettano e quindi benchè morte o presso a morire non possono colorarsi, altre risentono più intensamente dell'azione venefica, sia pur tenue che la sostanza colorante non manca di esercitare sulla cellula.

Gli è per ciò che noi preferiamo ricorrere alle sostanze coloranti allo stato disciolto, perchè così si distribuiscono in modo più rapido ed uniforme in tutte le parti del preparato e se un danno esplicano, esso sarà sempre lo stesso e sempre eguale per tutte le cellule, quindi anche nel danno sarà conservata la proporzionalità.

Anzi ci è parso che le soluzioni coloranti aventi una modica concentrazione si convengano meglio di quelle assai tenui, perchè le prime colorano subito anche i leucociti che hanno un debolissimo residuo di vita. Onde minore è l'inconveniente — durante il conteggio — di eventuali variazioni nella proporzionalità tra gli elementi colorati e gli scolorati.

Ma veniamo alla tecnica. I liquidi e gli attrezzi occorrenti sono presso a poco gli stessi che abbiamo accennati nel dire del metodo macroscopico. Si tengano adunque pronti:

1°) una soluzione (ipertonica) di ossalato di sodio all'1 %;

2°) una soluzione di bleu di metilene rettificato (Ehrlich, Grübler) in ossalato di sodio all'1 %. Questa può prepararsi versando circa un grammo del bleu di metilene in 100 gr. di una soluzione all'1 % di ossalato di sodio quasi bollente; si lascia in riposo per 24 ore e più; poi si filtra; così la soluzione è pronta all'uso e si mantiene lungamente;

3°) tubetti sottili come alla fig. 2 e già sopra descritti.

Di più un ago a lancetta, una piccola ansa di filo sottilissimo di platino, ecc. Il tutto vuol essere sempre accuratamente sterilizzato.

Nei tubicini s'introduce una quantità determinata della soluzione semplice di ossalato e sempre uguale in modo, che poi la proporzione della mescolanza di questa col sangue sia in tutte le prove presso che costante, come di $^{2}/_{3}$, ovvero di metà a metà.

Il sangue si ottiene dal polpastrello di un dito: dopo che questo si è nettato con acqua e sapone, alcool ed etere, si fa con l'ago a lancetta una puntura abbastanza profonda in guisa che il sangue fuoriesca in certa quantità, spontaneamente o solo mercè lievissima pressione.

Il sangue, seguendo l'istessa tecnica già descritta nel metodo macroscopico, si fa penetrare direttamente in quantità determinata nei singoli tubicini contenenti già la soluzione di ossalato. Si chiude l'estremità inferiore di questi con ceralacca, si centrifuga immediatamente, ma non troppo a lungo e si pone in termostato.

Volendo esperimentare l'azione che esplicano sui leucociti i vari bacteri o sostanze diverse, si mescolano queste alla soluzione di ossalato, subito prima di raccogliere il sangue.

A dati intervalli di tempo si toglie dal termostato uno di questi tubicini; con una piccola lima si spezza pochi mm. al di sotto del sedimento dei globuli bianchi e si utilizza quel segmento del tubetto ove insieme alla colonna liquida son rimasti i primissimi strati del sedimento medesimo, che sono i più ricchi di leucociti. Questa parte del sedimento insieme ad un poco del liquido soprastante si fa cadere nella vaschetta di un porta-oggetti incavato.

Dopo avere disteso su un comune porta-oggetti ben deterso una piccola ansa della soluzione suindicata di bleu di metilene, vi si pongono 2-3 anse del liquido in cui son sospesi i leucociti; si fa che la soluzione colorante si mescoli intimamente ad esso. Vi si adagia sopra un copri-oggetti, poi si toglie l'eccesso del liquido, accostando cautamente ai margini del vetrino delle listerelle di carta bibula.

È ozioso avvertire che in tutte queste manipolazioni è richiesta la maggiore delicatezza e sopratutto bisogna evitare lo strisciamento tra i due vetri che racchiudono il preparato: il minor numero di leucociti e i frammenti di essi che s'incontrano nei preparati allestiti per l'osservazione a secco dimostrano a sufficienza che con lo strisciamento molti degli elementi bianchi vanno distrutti.

Fra l'allestimento del preparato e la sua messa a fuoco decorrono d'ordinario due o tre minuti, appunto quanto basta perchè i leucociti morti assumano il colore; quindi si può procedere senz'altro all'osservazione microscopica. Per questa è sufficiente un obbiettivo a secco (n. 7 Leitz, con oculare n. 1 o n. 2, cui per facilitare la numerazione dei leucociti, è bene applicare un micrometro oculare quadrato), senza apparecchio di illuminazione Abbé; ma è indispensabile un tavolino translatore.

Allorchè si incontrano ammassi di leucociti si ottiene a colpo d'occhio la proporzione d'insieme tra colorati e scolorati, ossia tra quelli che son morti e gli altri che ancora vivono; ma spesso le cellule sono saldate le une alle altre, i loro contorni non ben distinti, di guisa che gli ammassi, in genere non sono usufruibili pel conteggio; noi ci siamo sempre attenuti di preferenza ai leucociti che si incontrano isolati.

La numerazione va eseguita almeno su due diversi preparati perchè

eventuali eccessive sproporzioni giovano a renderci avvertiti che qualche inconveniente è avvenuto nello allestimento dei preparati medesimi; in ogni caso però rimanendo costanti le condizioni di mescolanza tra sangue ed indice colorante, tempo d'osservazione, temperatura, ecc. saranno sempre più attendibili i dati del preparato in cui s'incontri il minor numero di cellule morte.

Si notano mano mano su una colonna i leucociti il cui nucleo si rinviene colorato e su di un' altra quelli che ci si presentano scolorati, da ultimo si calcola la proporzione. Il numero dei leucociti colorati sta alla somma dei leucociti contati, come X sta a 100.

I resultati saranno naturalmente tanto più esatti quanto maggiore è il numero delle cellule contate e sono da considerare poco attendibili quei conteggi che non comprendono almeno un numero di 100 a 150 cellule; meglio se si arriva a 200-300 e più.

La numerazione dev'essere espletata in un tempo possibilmente breve; a seconda della ricchezza del preparato in globuli bianchi e della pratica dell'osservatore, per 150-200 cellule d'ordinario non s'impiegano più di 15-20 minuti; nel qual tempo le variazioni che possono avvenire nella proporzione fra i colorati e gli scolorati sono trascurabili, purchè nell'approntare il preparato non si sien fatti subire insulti ai leucociti. Che le variazioni succedentisi nel corso di 30-40 minuti nei preparati allestiti con le debite cautele ed osservati a temperatura ambiente temperata siano minime, abbiamo potuto convincerci tornando a più riprese a contare i leucociti colorati e gli scolorati che s'incontrano in una stessa linea.

Il metodo è in vari sensi suscettibile di perfezionamenti.

Opportuno ad impedire lo schiacciamento del preparato tra i due vetri sarebbe l'impiego di speciali porta-oggetti costruiti a guisa di quello del Thoma-Zeiss, in cui tra esso ed il copri-oggetti intercede una distanza di $^1/_{10}$ di mm.; la camera però vorrebbe essere molto più vasta.

Allo scopo poi di rendere più comoda la raccolta del sangue e di semplificare vari dettagli della tecnica, ai tubicini semicapillari abbiamo ritenuto utile sostituire un piccolo apparecchio, che in pratica corrisponde egregiamente.

Una provetta, il cui *lume* misura circa 6-7 mm. in diametro, alla sua estremità superiore libera porta applicato a smeriglio od a mezzo di un anello di gomma o di un turacciolo, un tubo a due branche della foggia rappresentata dalla fig. 3. Entro la branca verticale di questo scorre un secondo tubetto semicapillare piegato a gomito, avente sufficiente lunghezza da giungere, occorrendo, fino al fondo della provetta. Il suo tratto superiore piegato orizzontalmente è graduato in divisioni indicanti ciascuna la capacità di $^1/_2$ centesimo di cmc. Anche la provetta è graduata alla base ed ogni segno corrisponde ad un contenuto di cmc. 0. 25.

Le divisioni del capillare servono a misurare le soluzioni delle sostanze, di cui si vuol studiare l'azione sui leucociti; quelle della provetta servono a misurare l'anticoagulante ed il sangue.

Ed ecco come si procede:

Con un tubicino di gomma applicato al tubo *a*) dell'apparecchio, si aspira nel semicapillare *b*) la quantità voluta della sostanza da sperimen-

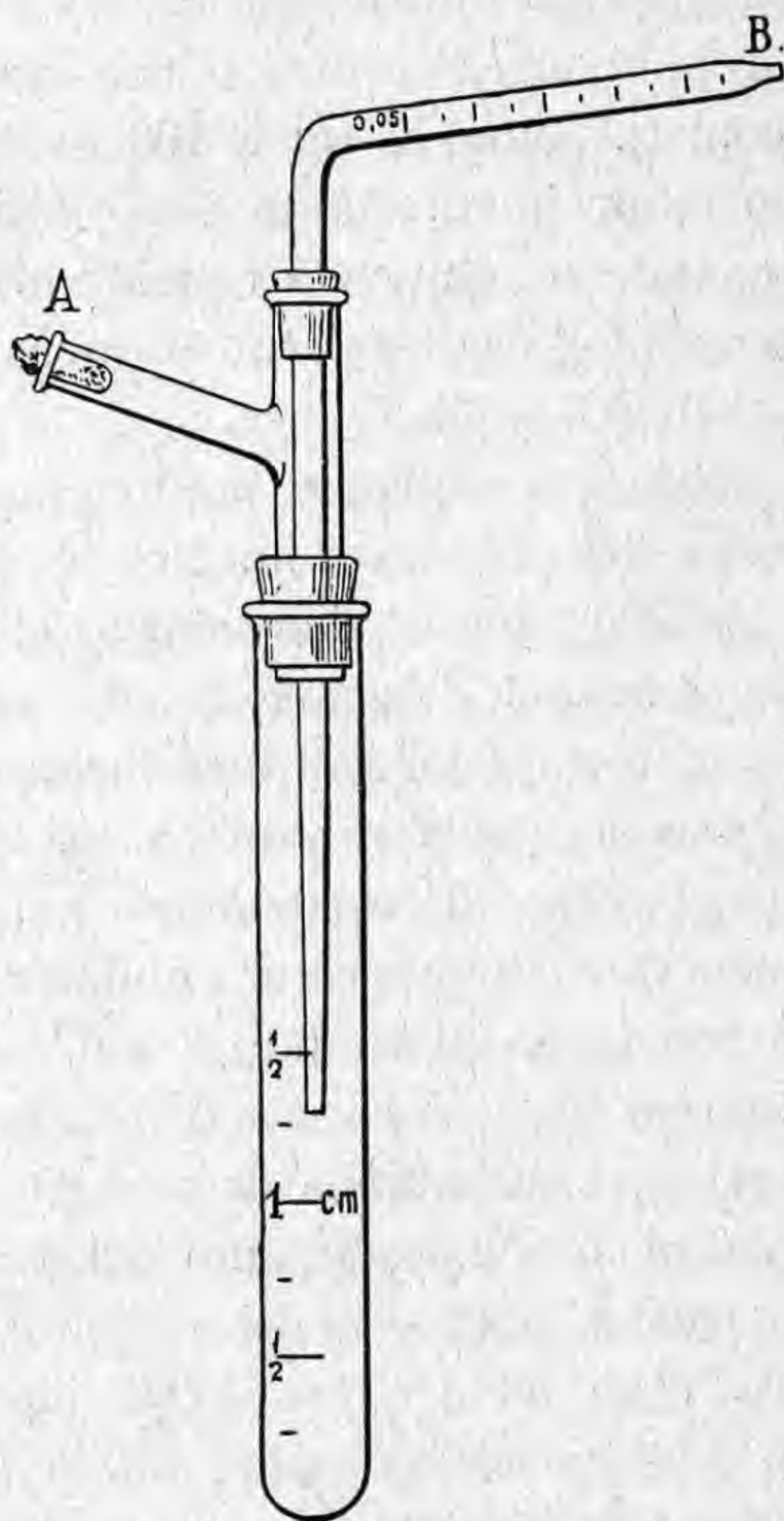



Fig. 3.

tare sui leucociti, e successivamente la soluzione sterilizzata di ossalato di sodio nella quantità che basta a raggiungere, p. es., $1/2$ cmc. Dopo ciò si aspira nella stessa maniera, ma lentamente e con garbo $1/2$ cmc. di sangue mano mano che esso fuoriesce dalla puntura. Da ultimo si toglie la parte superiore dell'apparecchio e la provetta, chiusa con un tappo di gomma sterilizzato, è posta, anche senza centrifugare, in termostato (1). Quivi gli

(1) Il piccolo apparecchio è assai comodo anche per eseguire la prova siero-agglutinante del Widal nel tifo in rapporti quantitativi diversi fra siero ed emulsione bacillare. Da quanto sopra fu detto se ne comprende senz'altro il funzionamento.

elementi figurati del sangue non tardano a depositarsi spontaneamente, rimanendo i globuli bianchi a preferenza negli strati superiori.

A tempo voluto, con una pipetta ben sterilizzata, si toglie dalla provetta un po' di liquido con un poco della parte superiore del sedimento, così da avere una sospensione non troppo densa di cellule; questa si mescola alla soluzione colorante e si osserva nel modo sopradetto.

Nell'esperimentare l'azione di qualche sostanza sui globuli bianchi di un dato sangue, dovrebbesi sempre istituire una prova di controllo con quello stesso sangue, senz'altra aggiunta che il solo liquido anticoagulante.

(*Continua*).

III.

Contributo allo studio delle granulazioni neutrofile di Ehrlich dell'uomo

per il dott. CARMELO CIACCIO.

Come tutti sanno, Ehrlich per il primo ha classificato i leucociti polinucleari in base alle reazioni coloranti delle granulazioni contenute nel loro protoplasma.

Nel sangue dell'uomo si notano:

1° Granulazioni acidofile.

2° Granulazioni neutrofile.

3° Granulazioni basofile.

E' appunto della seconda varietà di granulazioni che io mi occuperò in questo lavoro.

La maggior parte dei leucociti del sangue umano consta di elementi polinucleati o meglio polimorfo-nucleati, i quali contengono nel loro protoplasma delle numerose granulazioni piccole, puntiformi, di grandezza differente e che si comportano secondo Ehrlich in un modo speciale verso i colori di anilina: esse cioè si colorano con miscele in date proporzioni di colori acidi e basici: tipo di queste miscele è il triacido; sarebbero perciò queste granulazioni neutrofili.

Scopo di questo mio lavoro è quello di dimostrare:

1° Che queste granulazioni rigorosamente parlando non sono neutrofile.

2° Che esse non hanno bisogno del triacido per essere messe in evidenza.

* * *

Kantach e Hardy aveano già espresso l'opinione che le granulazioni ε erano anche acidofile e da somigliarsi assolutamente alle altre granulazioni schiettamente acidofile.

Pane e poi Boccardi hanno espresso l'opinione che la colorazione assunta da queste granulazioni è dovuta ad una sovrapposizione di colori acidi e basici e quindi è da parlarsi di un fenomeno fisico anzichè di un fenomeno chimico, come ammette Ehrlich.

Jolly posteriormente ha notato che le granulazioni in parola possono essere acidofile.

Recentemente Marino crede che le granulazioni neutrofile di Ehrlich non esistono e che tanto le granulazioni acidofile o α, quanto le granulazioni neutrofile o ε di questo autore sono anfofile, tingendosi tutte e due le specie egualmente bene coi colori acidi che coi colori basici e per distinguere le due specie di granunulazioni, Marino propone il nome: di leucociti macrogranulosi e di leucociti microgranulosi.

Certameute il modo più conveniente per poter stabilire l'affinità colorante di queste granulazioni, è evidentemente l'esame a fresco del sangue o disseccato senza alcuna fissazione consecutiva.

Per l'esame a fresco io mi servo della tecnica seguente: si pone sul polpastrello di un dito pulito una goccia d'eosina ed a traverso di essa si eseguisce la puntura: allora questa goccia si fa cadere sopra un vetrino porta-oggetti e si copre con un vetrino copri-oggetti: si lascia il preparato per un paio di minuti e dopo si pone da un lato del copri-oggetti, una goccia di acqua distillata e si aspira dall'altro lato con carta bibula: quest'operazione si ripete più volte.

Osservando in questo caso con un obbiettivo ad immersione omogenea, si vedono colorate benissimo sì le granulazioni neutrofile che le acidofile di Ehrlich; quest'ultime però pigliano una tinta rosso-carminio brillante, mentre le prime pigliano un colore rosso-safranina. Risultati simili si ottengono cogli altri colori acidi: orange G., indulina, fuxina acida, eritrosina. Risultati identici si ottengono colla colorazione del sangue disseccato, ma non fissato.

Tanto col primo di questi metodi, che col secondo, non ho potuto mai vedere le granulazioni ε colorarsi coi colori basici di anilina, come abbiamo visto che ammette Marino.

Se sul sangue disseccato alla colorazione coll'eosina, dopo lavaggio in acqua distillata si fa seguire la colorazione al bleu di metilene o di toluidina e si

lava di nuovo, si vede che le granulazioni α restano tinte in rosso-carminio, mentre le granulazioni ε rimangooo tinte in rosso-violetto più o meno intenso.

Da queste prime osservazioni, concludendo, abbiamo che le granulazioni ε:

1° si colorano coi colori acidi;

2° non si colorano coi colori basici;

3° prendono una tinta media o quasi, quando al colore acido si fa seguire il colore basico.

Ed ora vediamo come si comportano queste granulazioni nel sangue fissato.

Fissando il sangue col calore di una lampada ad alcool, ai vapori di jodo, sublimato-jodato di Dominici, vapori di formalina, acido osmico, acido acetico, si ottengono costantemente gli stessi risultati.

Risultati brillanti per la fissazione del sangue in genere, e delle granulazioni in ispecie, ho ottenuto col mio seguente metodo:

Si fissa un sottile straterello di sangue per un minuto ai vapori di questo liquido:

Tintura di jodo satura e fresca — 1 parte;

Formalina — 2 parti.

Si colora immediatamente per due minuti in una soluzione di eosina o eritrosina al 2 % in acqua distillata e si lava abbondantemente in acqua corrente. Dopo si colora con una soluzione all'1 % di toluidina in acqua distillata per un minuto; si lava di nuovo in acqua corrente e si lascia asciugare.

In questo caso, le granulazioni neutrofile si colorano rosso-violetto e questo ultimo colore è tanto maggiore quanto più intensa è stata la colorazione colla toluidina. Rimangono rosse se si è colorato solo coll'eosina.

Pare adunque che questa fissazione dia gli stessi risultati dell'esame fatto a fresco.

Questi risultati ottenuti dall'esame a fresco e con date fissazioni, non si ottengono però con tutti i liquidi fissatori, e così abbiamo che coll'alcool e l'etere, la formalina in soluzione, l'alcool formolizzato, le granulazioni ε si colorano con grande difficoltà.

Similmente è necessario per una buona colorazione fare uso di colori acquosi o leggermente alcoolici.

Come fatto generale dunque possiamo stabilire che le granulazioni ε sono una varietà di granulazioni acidofile, aventi affinità per le soluzioni acide acquose. Il Motte recentemente, basandosi sulle tinte speciali che le granulazioni in parola assumono con una miscela di eosina e bleu di metilene, le denomina acido-neutrofile.

Anch'io sopra ho accennato che ove alla colorazione acida si faccia seguire

la basica, si ha una colorazione intermedia: ma ciò però non fa pensare, secondo me, che le granulazioni ε oltre ad essere acidofile, siano anche neutrofile e per le ragioni seguenti:

La tinta assunta in questi casi è rosso-violetto e il violetto è tanto più intenso per quanto più è durata la colorazione colla tinta basica.

Nei preparati così ottenuti, dopo un certo tempo, la tinta violetta va continuamente sparendo, in modo che rimane solo la tinta del colore acido.

Lavando bene coll'alcool assoluto, la tinta violetta sparisce e rimane solo la tinta rossa.

Questi fatti dimostrano, colla massima evidenza, che la tinta intermedia è dovuta solo ad un miscuglio anzichè ad una combinazione di colore.

IV.

Istituto della R. Clinica medica generale di Padova
diretto dal prof. A. De Giovanni

Sulla costante presenza, la quantità e l'origine dell'acido urico nelle feci dell'uomo normale

pel dott. FRANCESCO GALDI, assistente ordinario
in collaborazione col dott. GIULIO APPIANI, già allievo interno.

(*Continuazione, vedi fascicolo 3*).

Dalle tabelle pubblicate nel fascicolo 3 risulta assai chiaro che il reperto dell'acido urico nelle feci degl'individui normali è un fatto costante.

Malgrado le differenze costituzionali e le varietà delle diete, la quantità dell'acido urico fecale non presenta grandi oscillazioni, e ciò sia per le diverse determinazioni di ogni singolo individuo che per le medie di tutte e tre le persone sottoposte all'esame. Se consideriamo che nel primo caso si ebbe una media di mgm. 22.79 con un massimo di mgm. 33.82 ed un minimo di mgm. 13.02, nel secondo caso una media di mgm. 20.13 con un massimo di mgm. 21.42 ed un minimo di mgm. 18.48 e finalmente nel terzo una media di mgm. 28.05 con un massimo di mgm. 49.56 ed un minimo di mgm. 17.64, ne consegue che la media generale di tutte le ricerche è di mgm. **23.63**, oscillante fra' valori estremi di 13.02 e 49.56 milligrammi.

Questi valori estremi da noi trovati per gl'individui normali coincidono quasi perfettamente con quelli riscontrati da Galdi per l'acido urico fecale nei leucemici, ossia mgm. 13 e mgm. 48. Se Galdi non si fosse allora servito d'un metodo indiretto, noi avremmo potuto agevolmente concludere, per incidenza, in questo luogo (ciò che allora non era possibile) che non esiste aumento nell'escrezione dell'acido urico fecale nei leucemici. Ma poichè non fu possibile di constatare in quelle ricerche nemmeno un aumento notevole di basi xantiniche nelle feci, possiamo supporre, almeno con molta probabilità, che in generale non esista un aumento di acido urico fecale nella leucemia. Ad ogni modo rimane sempre sorprendente il fatto che, quantunque si fossero usati due procedimenti diversi, i valori di oscillazione dell'acido urico si siano dimostrati quasi identici nelle feci di due individui leucemici e di tre individui normali.

Le nostre tabelle dinotano altresì che non havvi alcuna corrispondenza tra la quantità delle feci emesse nelle 24 ore e la quantità dell'acido urico in esse contenuto. Le oscillazioni massime nella quantità delle feci si presentarono nel III caso, non solo riguardo ai diversi giorni di osservazione dello stesso individuo, ma anche nel confronto con tutte quante le ricerche: si ebbero infatti gm. 100 nel 5° giorno di esame con mgm. 20.16 di acido urico, e gm. 535 nel 3° giorno con mgm. 17.64 di acido urico. D'altra parte nel I caso alla quantità minima di gm. 147 di feci fresche (5° giorno) corrisposero mgm. 18.63 di acido urico, mentre ne corrisposero mgm. 13.02 alla quantità massima di gm. 245 (4° giorno); nel II caso, invece, si ebbe la stessa quantità massima di acido urico — mgm. 21 — sia quando il peso delle feci fu massimo (gm. 410 nel 5° giorno) sia quando fu minimo con gm. 165 al 4° giorno di osservazione.

Da queste cifre apparirebbe quasi un rapporto inverso tra quantità delle feci ed acido urico totale; e ciò è tanto più evidente se consideriamo le medie dell'acido urico percentuale in paragone con le medie delle quantità delle feci. Da un simile confronto noi vediamo che sia nel II come nel III caso si ebbe una percentuale media di acido urico nelle feci fresche di mgm. 10.26, con una quantità media di feci nell'un caso di gm. 220.40 e nell'altro di gm. 348. Nel I caso però ad una media minima di gm. 177 di feci fresche corrispose una percentuale massima di acido urico uguale a mgm. 13.63.

Questo fatto deve mettersi assai probabilmente in rapporto col genere di alimentazione degl'individui, ben sapendosi che gran parte della sostanza fecale è costituita dalla scoria dei cibi introdotti che sfugge all'assorbimento. Ed è comune conoscenza che detta scoria residui più abbondante da una dieta a preferenza amilacea e vegetariana. Da ciò segue che, mantenendosi più o meno costante l'acido urico fecale negl'individui normali, la sua quantità venga a trovarsi indirettamente proporzionale alle feci emesse, secondo che più si sia largheggiato con la dieta suddetta. E questo era precisamente il caso del secondo e più ancora del terzo individuo da noi presi in esame.

I rapporti innanzi accennati risultano evidenti anche quando si consideri la percentuale dell'acido urico sulla sostanza secca delle feci. Si aveva infatti una media di mgm. 54.05 di acido urico su 100 di sostanza secca nel primo caso, di mgm. 41.02 nel secondo e di 41.05 nel terzo, mentre la quantità media di sostanza secca fecale era rispettivamente di gm. 44.25, 55.10 e 87.00; ossia alla quantità minima di sostanza secca fecale corrispondeva la quantità percentuale massima di acido urico.

Esaminiamo adesso il rapporto tra azoto urico ed azoto totale delle feci di fronte al rapporto tra azoto urico ed azoto totale dell'urina, sempre nell'uomo normale. Si comprende bene che in questo calcolo dobbiamo attenerci alle medie generali che assegnano gli autori. Dalle nostre medie dell'azoto urico totale nei tre individui — mgm. 7.59, 6.71 e 9.35 — si ricava una media generale di mgm. 7.88 Questa cifra, paragonata al valore medio dell'azoto totale delle feci normali, ossia gm.1.14 (Schmidt e Strassburger), vi sta come 1:14. Per quanto concerne l'urina, essendo l'acido urico delle 24 ore da 0.2 ad un grammo secondo Neubauer e Vogel, ne risulta che in media l'azoto urico è uguale a 0.20 gm. E poichè la media dell'azoto totale urinario nell'individuo normale può calcolarsi di gm. 14.5 (valore intermedio fra i dati più comuni assegnati dai Trattatisti di fisiologia, 15.5 e 13.5), l'azoto urico sta all'azoto totale nell'urina dell'individuo adulto sano come 1:72. Paragonando questo rapporto con quello calcolato più innanzi per le feci (1 : 144), si ricava che in queste ultime la proporzione dell'azoto urico all'azoto totale è precisamente la metà della proporzione trovata per l'urina.

Tornando ai valori percentuali dell'acido urico sulla sostanza secca delle feci, dalle medie allegate nelle nostre tabelle può ricavarsi una media generale di 45.7 mgm. Un tale valore, confrontato con quello che Weintraud asserisce di aver ottenuto pel meconio (0.3-1 gm., in media 65 centigr.), se ne dimostra circa 14 volte minore. Ciò colpisce, senza dubbio, a prima vista. Ma, come si è già rilevato in principio, noi non sappiamo anzi tutto qual metodo abbia usato Weintraud; e poi non bisogna dimenticare che quest'autore non trovò addirittura acido urico nelle feci degli adulti, spiegando il fatto con una preponderanza di fenomeni riduttori — a causa della flora batterica — nell'intestino degli adulti, in cui le basi xantiniche non si potrebbero ulteriormente ossidare in acido urico. Nell'intestino dei neonati, invece, si avrebbero le condizioni opposte, con una spiccata manifestazione di processi ossidativi.

Ma l'ammettere che le condizioni per la formazione dell'acido urico siano più favorevoli per l'intestino dei neonati che per quello degli adulti, se denota che l'acido urico è minore nelle feci di questi ultimi, non vuol dire che debba mancarvi completamente, come Weintraud sostenne. Le nostre ricerche attestano precisamente il contrario. Si conosce, e Weintraud lo cita a conforto della sua tesi, che Horbaczewski dimostrò come, digerendo la polpa splenica con sangue fresco, si otteneva acido urico, mentre si producevano soltanto basi xantiniche

quando la polpa splenica si digeriva solo con acqua fino ad incipiente putrefazione. D'altra parte il sangue defibrinato, nelle ricerche di Horbaczewski, non conteneva che pochissimo acido urico, nè la quantità di acido urico ottenuta dalla sola polpa splenica eguagliava quella che si riusciva ad avere dopo la digestione col sangue (1). Questo fatto suffragherebbe, dunque, la necessità d'un processo ossidativo che si spiegherebbe benissimo come prodotto dal sangue arterioso, ricco d'ossigeno. Ed un'ossidazione più o meno vivace manca in realtà nel tratto intestinale degli adulti. Ma deve forse immaginarsi l'intero processo di formazione dell'acido urico intestinale così semplice e schematizzato, per cui proprio nel lume dell'intestino si costituisca tutto l'acido urico da derivati nucleici meno ossidati come sarebbero le basi xantiniche? A noi in verità sembra che le cose siano più complesse di quanto si creda.

Da un lavoro posteriore dello stesso Horbaczewski noi sappiamo che egli ottenne acido urico anche dalla mucosa dell'intestino tenue del vitello, quando questa veniva mantenuta con 300-500 gr. di sangue fino ad incipiente putrefazione. In sei ricerche pubblicate dall'Autore si ebbe il massimo di mgm. 61.1 di acido urico da 50 grm. di mucosa (2). E' vero che anche in questo caso risultava, dalle ricerche di controllo, che nè la mucosa nè il sangue, in sè stessi considerati, contenevano acido urico, o ne contenevano semplicemente delle tracce; ma, come nel caso della polpa splenica, la mucosa intestinale del vitello si dimostrava capace di produrre acido urico dai nuclei delle sue cellule quando in essa si manifestassero processi ossidativi per mezzo del sangue. Intanto, come insegnò Horbaczewski medesimo, nell'organismo normale dei mammiferi l'acido urico si forma per azione del sangue vivo su gli elementi linfatici, anzi tutto i leucociti; ma le ricerche che si sono eseguite accuratamente in quest'ultimo decennio sui rapporti di parentela fra acido urico, basi xantiniche e nucleine, han dimostrato che non solo i nuclei dei leucociti, ma anche quelli di tutte le altre cellule possono dar luogo alla produzione di acido urico.

Se noi quindi ci rappresentiamo come sia ricca di elementi linfatici la mucosa intestinale dei mammiferi e quindi anche dell'uomo, a prescindere da altri elementi cellulari che pure meritano la nostra considerazione, e come sia ricca altresì la rete vasale che irrora l'intestino medesimo, massime nel periodo della sua maggiore attività, abbiamo tutte le buone ragioni per credere che l'acido urico intestinale si formi in gran parte nelle maglie della parete dell'intestino (mucosa e sottomucosa), donde poi si riversi come sostanza escretiva nell'interno di esso.

---

(1) Cfr. Sitzungsber. d. k. Akademie d. Wissensch. zu Wien. 98. III. 1889, pag. 301.

(2) *Beiträge zur Kenntniss der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen, sowie der Entstehung der Leukocyten im Säugethierorganismus.* Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. zu Wien. 100. III. 1891, pag. 78.

E poichè l'acido urico è scomposto dalle influenze putrefattive, come potrebbero essere le azioni batteriche nell' intestino dell' adulto, è questo probabilmente il motivo per cui nel meconio — dove non esistono influenze batteriche — Weintraud trovò un'abbondanza di acido urico. E che cosa penseremo del calomelano che nelle ricerche di Weintraud fece comparire l' acido urico nelle feci d'un adulto? Non può senza dubbio negarsi che il calomelano, come antisettico, riduca alquanto i fenomeni putrefattivi dell'intestino, contribuendo così alla conservazione dell'acido urico od all'ulteriore ossidazione delle basi xantiniche nel lume dell'intestino, ed eserciti nel medesimo tempo un'azione depitelizzante sulla mucosa, onde nuovi nuclei cadono in isfacelo, offrendo materia alla formazione dell'acido urico; il quale ultimo fatto, il disfacimento cioè delle cellule epiteliali della mucosa — a prescindere dall' azione eventuale del calomelano — rappresenta una seconda sorgente dell'acido urico intestinale. Ma non può negarsi ugualmente che con ogni probabilità il calomelano, come uno stimolo sulla mucosa, sia capace di richiamare una circolazione più attiva nella parete intestinale, accendendovi dei processi di ricambio più vivaci e cooperando così, per ciò che si è detto più sopra, alla genesi dell'acido urico nelle maglie della parete medesima. Il calomelano, finalmente, può contribuire all'aumento dell'acido urico fecale per la sua proprietà di colagogo, derivando una maggiore quantità di bile nell'intestino. Ma dell'importanza della bile nella produzione dell'acido urico avremo ad occuparci in prosieguo.

Ad ogni modo la questione dell'acido urico nel meconio e nelle feci degli adulti dopo la somministrazione dei purganti merita ancora uno studio più esatto e dettagliato. Vogliamo aggiungere soltanto, riguardo al meconio, che non bisogna trascurare come gl'individui giovani, e tanto maggiormente i bambini, avendo un ricambio organico più svegliato, possono realizzare delle condizioni per cui si formi, dalle cellule della parete intestinale, una quantità più cospicua di acido urico. Horbaczewski osservò che gli organi di vitello danno più acido urico che gli organi dell'uomo, e spiegò questo fatto con l' ammettere che i primi appartengono ad individui più giovani.

Ma l'acido urico che si forma eventualmente nella parete dell'intestino si riversa tutto nell'interno dell'intestino medesimo, oppure una certa parte ne passa nel sangue? Anche questa è un'importante questione che dovrebbe studiarsi e su cui ci mancano completamente dei dati. Sappiamo soltanto che Ranke nel 1858 (1) e Marés nel 1887 (2) osservarono nel digiuno una diminuzione di acido urico ed un aumento passeggiero dopo l'ingestione dei cibi. Ciò fu interpretato da Horbaczewski con la leucocitosi digestiva, aumentando o diminuendo l'acido

(1) *Beobachtungen und Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure.* Habilitationsschrift, München, 1858.

(2) Cfr. Sbornik lék., II, 1887.

urico secondo l'aumento o la diminuzione dei leucociti. A noi non è lecito entrare qui in alcuna discussione che ci menerebbe fuori del nostro tema; piace però osservare che, sospettata per lo meno la formazione dell'acido urico nelle maglie della parete intestinale, abbiamo anche il dovere di sospettare che le condizioni di riempimento o vuotezza dell'intestino — con gli stimoli meccanici diretti ed anche con gli stimoli indiretti per la via nervosa — abbiano una certa parte nel favorire o meno la produzione dell'acido urico intestinale. A quest'opinione sarebbero anche favorevoli le osservazioni di Sawolshskaja (1), il quale notò che la defecazione esercita una grande influenza sull'eliminazione dell'acido urico. Ed Herter nelle sue lezioni di patologia chimica asserisce che i disturbi della digestione intestinale son capaci di dar luogo spesso ad un aumento di acido urico, che può essere eliminato in proporzione quasi doppia dello stato normale (2).

Tirando adesso la somma di tutto quello che abbiamo detto finora, si ricava che l'acido urico intestinale riconosce come principale origine il disfacimento dei nuclei cellulari, sia delle cellule che tappezzano l'intestino, sia delle cellule che entrano nella compagine della parete intestinale, specialmente le linfatiche. Oltre a ciò bisogna tener anche calcolo di probabili quantità di acido urico che possono provenire direttamente dal sangue nell'intestino, oppure ripetere la loro origine da certe sostanze alimentari o dipendere finalmente dalle secrezioni che si versano nell'intestino medesimo. Ma prima di andare avanti con queste nostre considerazioni, sentiamo il dovere di avvertire che non a caso si sono qui diverse volte adoperate le espressioni « acido urico intestinale » ed « acido urico fecale ». Con la seconda denominazione noi intendiamo designare la quantità di acido urico che si riscontra nelle feci e che rappresenta in realtà solo un residuo rispetto al vero e proprio « acido urico intestinale », residuo che ha resistito alle decomposizioni putrefattive oppure è sfuggito ad eventuali fenomeni di riassorbimento, nel lume dell'intestino o nella parete intestinale.

Per quanto riguarda l'acido urico nel sangue, son divergenti le opinioni degli autori. Uno che se ne è occupato più recentemente, il Petrén, in base alle proprie ricerche e con la critica delle ricerche altrui, è d'avviso che, mentre nel sangue dei mammiferi non si riesce a trovare acido urico, esso costituisca con grande probabilità un fatto comunissimo nel sangue dell'uomo normale. Ad ogni modo vi comparirebbe in quantità più o meno cospicua in determinate malattie, come la gotta, la leucemia, la pneumonite e via di seguito (3). Da ciò apparisce chiaramente come nei casi normali meriti poca importanza la quota di acido urico

(1) Cfr. Contralbl. für klin. Med. 1883, pag. 152.

(2) Cfr. *Lectures on chemical Pathology in its relation to practical medicine.* London, 1902. Cap. IX, pag. 286.

(3) *Ueber das Vorkommen von Harnsäure im Blute bei Menschen und Säugethieren.* Archiv für experiment. Path. und. Pharmak. Bd. LI, p g. 265.

intestinale proveniente dal sangue: essa dovrebbe però prendersi in considerazione nei casi patologici, dei quali non ci occupiamo in questo lavoro.

Circa la dieta, abbiamo già visto nelle nostre ricerche che l'alimentazione non aveva alcuna influenza spiccata sulla quantità dell'acido urico fecale. Sull'eliminazione dell'acido urico per le feci dopo una dieta a base di nucleine non abbiamo quasi nessun accenno in letteratura, mentre pure abbastanza numerose sono state le esperienze intorno all'influenza d'una simile dieta (ad es. a base di timo) sull'escrezione dell'acido urico per l'urina, a cominciare da Horbaczewski che notò per il primo un aumento della sostanza in discorso. Vero è che Weintraud dimostrò come un materiale ricco di nucleine è ben riassorbito dal tubo intestinale dell'uomo (1), affermando poscia in un altro lavoro che con la somministrazione del timo di vitello le basi xantiniche nelle feci rimangono inalterate; le nucleine quindi vengono completamente riassorbite, mentre aumenta l'escrezione di acido urico per l'urina (2).

Ciò farebbe dunque supporre che una dieta nucleinica poco o nessun effetto dovesse avere, almeno direttamente, sull'escrezione dell'acido urico fecale, sia perché l'assorbimento delle nucleine è rapido e completo, sia perchè, scarseggiando i processi ossidativi nell'intestino dell'adulto, l'ossidazione delle nucleine in acido urico, nell'intestino medesimo, sarebbe un fenomeno quasi impossibile, tanto più che mancherebbe secondo Weintraud un'ossidazione di ordine inferiore per la formazione delle basi xantiniche dalle nucleine. Ma, non essendovi ancora delle opportune ricerche, ogni conclusione è prematura, e perciò sarebbe anche questo un argomento di studio.

Anche sull'influenza dell'acido urico somministrato per la bocca nell'uomo sappiamo ben poco. Negli animali furono già fatti dei tentativi di somministrazione di acido urico per la bocca da Frerichs e Woehler, i quali, notando che l'escrezione urica pel rene non aumentava, non si occuparono dell' acido urico fecale. Zabelin nel laboratorio di Voit dimostrò con l'esame delle feci che, somministrando ad un cane in equilibrio di azoto in 2 giorni 44 gm. di acido urico, non se ne riscontravano nelle feci che solo 3.72 gm., ossia ben 40.28 gm. erano stati assorbiti d'una dose così cospicua, di cui gran parte, secondo quell'Autore, fu trasformata in urea nei fenomeni del metabolismo (3). Agli stessi risultati su per giù giunse Salkowski, il quale sostiene che specialmente nel coniglio la maggior parte dell'acido urico è assorbita dall'intestino (4).

---

(1) *Ueber den Einfluss des Nucleins der Nahrung auf die Harnsäurebildung.* Berl. klinische Wochenschr. 1895. N. 19, pag. 405.

(2) *Ueber die Ausscheidung von Harnsäure und Xanthinbasen durch die Fäces.* Centralbl. f. inn. Med. 1895. N. 18.

(3) Cfr. Liebig's Annalen d. Chemie und Pharmak. 2. Suppl. Bd. 3 Heft. Anno 1863, pag. 326.

(4) *Ueber das Verhalten in den Magen eingeführter Harnsäure im Organismus.* Zeitschr f. physiol. Chemie XXXV, 6, pag. 495.

Altrimenti pare che stiano le cose per la somministrazione dell'acido urico per bocca nell'uomo, quantunque non abbiamo trovato che un solo lavoro di Soetbeer ed Ibrahim, secondo i quali l'acido urico non si assorbe in gran parte nell'intestino tenue dell' uomo: non ne consegue perciò nel ricambio materiale nè un aumento dell'azoto totale, nè un aumento dell'acido urico (1). Aggiungiamo infine che anche la somministrazione d'ipoxantina (3 gm.) in un leucemico, nelle ricerche di Galdi, non fece variare per nulla la cifra dell'acido urico (2) Come dunque si vede, sarebbe necessario istituire anche su questo punto delle ulteriori ricerche con metodi d'indagine più adatti e precisi. Lo stesso si dica per l'escrezione dell'acido urico fecale in seguito ad una dieta lattea assoluta, essendo questo un campo non ancora esplorato: sappiamo soltanto per le basi xantiniche delle feci che Petrén trovò, con la dieta lattea, un valore di poco inferiore a quello con la dieta mista.

Veniamo adesso all'influenza che possono avere, sul complesso dell'acido urico intestinale, le ghiandole annesse all'intestino. Dichiariamo innanzi tutto che le nostre ricerche si riferiscono solamente al fegato, e per esso alla bile, non avendo avuto opportunità d'istituire delle indagini sulla secrezione pancreatica, la quale meriterebbe anch'essa uno speciale riguardo. Ed una speciale osservazione dovrebbe ancora rivolgersi alla secrezione del succo intestinale.

Dal classico lavoro di Minkowski intorno all' influenza dell' estirpazione del fegato sul ricambio materiale (3) si conosce che, mentre il fegato degli uccelli partecipa essenzialmente alla formazione dell'acido urico per via sintetica, il fegato dei mammiferi ha la sua importanza per la formazione dell'urea. Non si è potuto però mai negare che, siccome negli uccelli una piccola parte dell'acido urico ha un'origine extraepatica, provenendo da un' ossidazione diretta dei corpi xantinici, così nei mammiferi, e per conseguenza nell'uomo, una piccola parte potrebbe formarsi per via sintetica nel fegato, mentre la maggior parte deriva per l'ossidazione diretta testè accennata. Watson infatti, con ricerche su animali, trovò che il contenuto assoluto di acido urico nel fegato è maggiore che negli altri organi (4); assai recentemente Wiener, digerendo la poltiglia fresca di fegato di vitello in presenza di acido tartarico con diversi acidi bibasici, ha ottenuto formazione di acido urico (5). E Spitzer è andato anche più in là, con-

---

(1) *Ueber das Schicksal eingeführter Harnsäure in menschlichen Organismus.* Zeitsch. f. physiol. Chemie XXXV, 1, pag. 1.

(2) Loc. cit.

(3) Cfr. Archiv f. experim. Path. und. Pharmak. Bd. XXI, pag. 41.

(4) *Uric acid and Gout: Some points in the Physiology of uric acid.* British medical Journal. January, 98.

(5) *Ueber synthetische Bildung der Harnsäure im Thierkörper.* Beitr. zur chem. Physiol. und Path. II, 1-3, 1902, pag. 42.

cludendo da certe sue ricerche che nella milza e nel fegato si contengono delle sostanze, che permettono l'ossidazione dei corpi xantinici in acido urico (1).

Malgrado tutto ciò non esistono, almeno a nostra conoscenza, osservazioni che dimostrino la presenza di acido urico nella bile. Anche nel recentissimo e magistrale trattato di fisiologia del Luciani non se ne trova alcuna allusione (2). Solo sappiamo, per le basi xantiniche, l'infruttosa ricerca nella bile eseguita da Petrén, il quale giunse così alla conclusione che non esista nella bile una vera e propria nucleina (3).

Si conosce, d'altronde, che per le basi xantiniche fecali tanto Weintraud che Petrén, ebbero risultato positivo nelle feci acoliche; era giusto perciò che, volendo noi studiare l'importanza della secrezione biliare sull'acido urico intestinale, c'incombesse da una parte la determinazione dell'acido urico nelle feci acoliche, dall'altra la ricerca dell'acido urico stesso nella bile sia di animali mammiferi che, tanto meglio, dell'uomo.

Per la determinazione dell'acido urico nelle feci acoliche, scegliemmo un individuo di anni 57, accolto in Clinica il 6 febbraio 1904. La diagnosi clinica, confermata all'autopsia il 24 giugno 1904, suonava: ittero cronico da neoplasma della testa del pancreas. La malattia aveva cominciato ad annunziarsi nel novembre del 1903; al tempo delle nostre ricerche, l'individuo pesava kg. 51, e fin da quando entrò in Clinica l'acolia delle feci era completa.

La tabella seguente (tab. IV) contiene i risultati delle nostre ricerche. Le feci della I determinazione (14 V 04) erano conformate, consistenti, fetidissime, color fango, ricche di grasso e di sostanze non intaccate dai succhi digestivi (riso ed arancio). Le feci della II e III determinazione (2 e 4 VI 04) erano assai poltacee, con abbondanti residui alimentari: all'epoca della II determinazione l'ammalato aveva ascite da alcuni giorni e deperiva rapidamente. Per il calcolo della sostanza secca di queste feci ci attenemmo alla media normale in cifra rotonda del 25 % per le feci del primo giorno di esame; ma per le feci del secondo e del terzo giorno calcolammo la sostanza secca in base al rapporto del 16.9 %, ossia la media fra 25.3 (feci ben conformate normali) e 8.5 % (feci liquide). Notiamo altresì che le terze feci acoliche, dopo essere state ben rimescolate, furono divise in due metà (gm.615 ciascuna): una metà si bollì, come al solito, con la soluzione di acido solforico, l'altra si estrasse con acqua distillata, a freddo, per 24 ore, previa aggiunta di toluolo. Lo scopo di questo procedimento era quello di vedere se l'acido urico fecale si emettesse come tale, o derivasse in qualche modo dalla scomposizione delle nucleine fuori dell' organismo. Intanto i valori finali del-

(1) *Ueber die Bildung d. Harnsäure.* XVII. Congr. für inn. Med. in Karlsbad. 1899.

(2) *Fisiologia dell' uomo.* Vol. I, 1901.

(3) *Nachtrag zur Mittheilung über das Vorkommen d. Xanthinbasen in den Fäces.* Skand. Archiv für Physiol. IX. Bd. pag. 412.

l'acido urico per le terze feci nella tabella IV son ricavati moltiplicando per 2 i valori relativi alla quantità delle stesse feci bollita con H_2SO_4.

TABELLA IV.

(*Feci acoliche*).

Numero d'ordine e data	DIETA DEL GIORNO PRECEDENTE	Peso in gm. delle feci fresche delle 24 ore	Azoto urico totale — mgm.	Acido urico totale — mgm.	Acido urico °/₀ sulle feci fresche — mgm.	Sostanza secca delle feci — gm.	Azoto urico °/₀ di sostanza secca — mgm.	Acido urico °/₀ di sostanza secca — mgm.
I. 14 maggio 1904	Caffè e latte 300 cmc., pane 420 gm., brodo 200 cmc., riso in brodo 400 gm., carne 100 gm., 1/4 pollo, un uovo, vino 100 cmc., un'arancia.	382	8. 40	25. 2	6. 59	95. 50	8. 79	26 37
II. 2 giugno 1904	Caffè e latte 300 cmc., pane 300 gm., riso in brodo 400 gm., carne 150 gm., un uovo, insalata cruda 20 gm., vino 300 cmc.	700	8. 40	25. 2	3. 6	118. 3	7. 10	21. 30
III. 4 giugno 1904	Caffè e latte 300 cmc., pane 300 gm., riso in brodo 400 gm., carne 150 gm., un uovo, insalata cruda 20, gm., vino 300 cmc.	1230	13. 44	40. 32	3. 27	207. 87	6. 62	19. 87
	Medie	770. 66	10. 8	30. 24	4. 48	140 56	7. 50	22. 51

L'acido urico nella metà delle terze feci acoliche estratte con acqua raggiunse appena la cifra di mgm. 11.76; per conseguenza, se tutti i gm. 1230 di feci avessero subìto analogo trattamento, si sarebbero ottenuti solo mgm. 23.52 di acido urico di fronte a mgm. 40.32 che si ebbero dalle stesse feci bollite con acido solforico. Certamente non può attribuirsi ad influenze putrefattive la diminuzione di acido urico nelle feci estratte semplicemente con acqua fredda, perchè dette influenze sarebbero state impedite dal toluolo mischiato alla soluzione

di feci in larga quantità; bisogna dunque concludere che probabilmente una certa parte dell'acido urico che si riscontra nelle feci non si emette come tale, ma è ancora legata al materiale nucleinico o xantinico, da cui si scinde mercè la bollitura con H_2SO_4.

Per quanto concerne direttamente le tabelle suesposte, esse dimostrano come il reperto dell'acido urico è costante anche nelle feci acoliche. Risulta anche qui che non havvi alcuna corrispondenza tra l'acido urico fecale e la quantità delle feci, sia considerando la quantità delle feci fresche che la sostanza secca corrispondente.

Il valore medio dell'acido urico totale, mgm. 30.24, è alquanto superiore alla media normale da noi riscontrata, ma è compreso sempre fra' valori limiti stabiliti, 13.02 e 49.56 mgm. Se invece consideriamo la media dell'acido urico per 100 di sostanza secca, mgm. 22.51, essa si dimostra evidentemente inferiore all'analoga media normale di mgm. 45.52. Questo fatto potrebbe in verità mettersi in relazione col maggior contenuto di acqua nelle feci acoliche del 2° e del 3° giorno di esame; ma se teniamo d'occhio le feci del 1° giorno, in cui la sostanza secca fu calcolata come per le feci normali, vediamo che la cifra di mgm. 26.67 si accosta ai valori analoghi più bassi nella scala delle feci normali. Infatti, come risulta dalle nostre tre prime tabelle, in 15 ricerche solo quattro volte si ebbe un valore di acido urico per 100 di sostanza secca inferiore ai mgm. 30, mentre nella maggior parte delle volte detto valore superò i mgm. 50.

Ma tutto ciò non risolve la questione se la bile contenga o meno dell'acido urico, tanto più che non possiamo istituire un paragone con l' acido urico fecale dello stesso individuo a feci normali. Migliori dati si aspettavano, dunque, dalla ricerca diretta dell'acido urico nella bile.

Per la bile di animali, allo scopo di averne a nostra disposizione delle grandi quantità, ci siamo serviti della bile di vitello, cercando scrupolosamente che fosse priva di sangue. Abbiamo così proceduto alle seguenti ricerche:

Ricerca I. — Da cmc.1000 di bile di vitello si precipitò con un eccesso di acido acetico la sostanza mucosa, che contiene la così detta nucleo-albumina di Pajkull (1). Si procedette, quindi, sul filtrato alla determinazione dell'acido urico col solito metodo di Ludwig-Salkowski. Notiamo che il precipitato fioccoso con la soluzione di argento non compariva subito, ma solo dopo qualche tempo. Si ottennero mg. 15 di acido urico.

Ricerca II. — Cmc. 500 di bile di vitello furono bolliti in totalità per 3 ore con una soluzione al 2 % di H_2SO_4. Dopo neutralizzazione con acqua di barite, la determinazione dell'acido urico ne scoprì mgm. 7.

Ricerca III. — Cmc. 500 di bile di vitello si precipitarono con acido acetico, come nella prima ricerca; il filtrato si bollì per 3 ore con H_2SO_4 . Acido urico mgm. 8.

---

(1) *Ueber die Schleimsubstanz der Galle.* Zeitschrift für Physiol. Chemie. XII. Bd. pag. 186.

Da queste indagini risulta che la bile contiene acido urico indipendentemente dalla sostanza mucosa o nucleo-albumina di Pajkull, come pure indipendentemente da ogni qualsiasi sostanza nucleinica, giacchè la bile non bollita con H_2SO_4 dimostrò un valore di acido urico presso che uguale a quello della bile bollita con l'acido suddetto.

Per la bile umana, avemmo l'opportunità di raccoglierne da una fistola biliare incompleta, residuo di un'operazione praticata sulla cistifellea, in un giovane di 27 anni, affetto da morbo di Hanot. Su circa cmc. 40 di bile — previa precipitazione con acido acetico, filtrazione e bollitura con H_2SO_4 — ottenemmo mgm. 4.62 di acido urico.

E poichè siamo a quest'argomento della bile, ci piace riportare ancora due ricerche sulla bile di cadaveri, eseguite nella nostra Clinica dal collega dott. Carletti, il quale per nostro consiglio si sta ora occupando di alcune questioni riguardanti l'acido urico, da noi accennate nel presente lavoro (1).

In una prima osservazione si trattava della bile estratta dal cadavere dell'individuo carcinomatoso della tab. IV, circa 36 ore dopo la morte. La cistifellea era enormemennte dilatata e ripiena di bile. Su cmc. 350 di liquido — previa precipitazione con acido acetico, filtrazione e bollitura con H_2SO_4 — si trovarono mgm. 6.72 di acido urico.

In una seconda osservazione si trattava del cadavere d'un individuo morto per tubercolosi polmonare e sezionato 24 ore dopo la morte. Circa cmc. 40 di bile furono divisi in due parti uguali: in una si eseguì il trattamento con l'acido solforico dopo la precipitazione della sostanza mucosa e si ebbero mgm. 6.72 di acido urico; nell'altra si procedette alla bollitura con H_2SO_4 senz'alcuna precipitazione e si ebbero mgm. 5.88 di acido urico.

A questi risultati non vogliamo fare alcun commento, tanto più che non possono paragonarsi fra loro, essendo la bile estratta dal carcinomatoso abbastanza modificata per la lunga remora nella cistifellea a causa della compressione operata dal tumore della testa del pancreas. Ma tutto il complesso di queste ricerche istituite sulla bile sta a dimostrare che tanto nella bile dei mammiferi, quanto nella bile umana l'acido urico entra come normale costituente. Esso discende con la bile nell'intestino, dove contribuisce alla quantità dell'acido urico intestinale, che ripete un'origine molteplice e svariata. Nessun rapporto

(1) Una di tali questioni è l'escrezione dell'acido urico fecale in individui con disturbi dell'emuntoio renale. In un infermo in preda a fenomeni uremici (Diagnosi clinica: Arteriosclerosi generale, nefrite cronica interstiziale, pericardite secca e pleurite essudativa) il dott. CARLETTI ha trovato su 128 gm. di feci gialle e poltacee — sicuramente libere di urina — una quantità di acido urico uguale a 15.12 mgm. L'individuo aveva diarrea da varî giorni e le feci non potevano raccogliersi completamente nelle 24 ore. Calcolando che i 128 gm. di feci costituivano approssimativamente la quarta parte delle feci giornaliere, si ricava che detto infermo emetteva 60.48 mgm. di acido urico fecale, ossia una quantità circa tre volte la norma.

intanto può stabilirsi tra l'acido urico biliare e l'acido urico fecale, giacchè questo ultimo, come abbiamo innanzi dimostrato, non rappresenta tutta la quantità dell'acido urico che si riversa o si forma nell'intestino, ma soltanto un residuo, secondo che più o meno spiccati sono i fenomeni d'un eventuale riassorbimento e, più ancora, d'una scomposizione putrefattiva.

Da tutte le nostre ricerche e considerazioni possiamo dedurre quanto segue:

1. L'acido urico si trova costantemente nelle feci dell'uomo adulto normale, senza che vi sia alcuna corrispondenza tra la sua quantità ed il peso delle feci. Il rapporto dell'azoto urico all'azoto totale nelle feci rappresenta la metà dell'analogo rapporto nell'urina.

2. L'*acido urico intestinale*, ossia tutto l'insieme di acido urico che si escrea o si costituisce nel tubo intestinale, ha un'origine svariata: deriva infatti con grande probabilità, oltre che dallo sfaldamento delle cellule epiteliali della mucosa, anche dai nuclei delle cellule interstiziali, massime linfatiche, dalla parete intestinale (mucosa e sottomucosa). Un'altra piccola parte potrebbe derivare dal sangue circolante e dalle nucleine dell' alimentazione, mentre una certa quantità dipende dalle secrezioni delle ghiandole annesse all'intestino.

3. Come *acido urico fecale*, quello cioè che si riscontra nelle feci, dobbiamo intendere il residuo dell'acido urico intestinale che si è salvato da una scomposizione da parte di fenomeni putrefattivi od è sfuggito ad un probabile riassorbimento.

4. Questo residuo che si riscontra nelle feci pare che non si emetta interamente come acido urico formale, essendo una parte di esso ancora legata alle nucleine od ai corpi xantinici.

5. La bile tanto nei mammiferi che nell'uomo contiene l'acido urico fra i componenti ordinari.

* * *

A conclusione di questo lavoro sentiamo il dovere di ringraziare il nostro venerato maestro prof. De Giovanni per gli efficaci consigli e pel vivo interesse che ha preso alle nostre ricerche.

Padova, 12 settembre 1904.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(48)

Anno XII. Roma, maggio 1905 Vol. XII-M. (fasc. 5).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

R. Clinica medica della Università di Roma
diretta dal prof. Guido Baccelli.

Sulla vitalità dei globuli bianchi del sangue

Nuovi metodi di studio - Prime ricerche
Deduzioni in merito alla ipo- ed alla iperleucocitosi nelle infezioni

per il dott. GOFFREDO MARI, assistente.

(*Continuazione, vedi fascicolo n. 4*).

Si trarranno dal metodo risultati tanto più attendibili quanto minore è l'intervallo delle ore decorse tra la presa del sangue e l'osservazione microscopica di esso: allora i leucociti si presentano meglio conservati e più netta è la distinzione tra quelli che mostrano un nucleo colorato e quelli totalmente scolorati.

Con l'invecchiare, mentre la vitalità degli uni si spegne, quella dei rimanenti sempre più si affievolisce; ed allora danni anche minimi bastano a farla cessare, sicchè già nel corso stesso dell'osservazione microscopica, le cellule vanno colorandosi.

Allora più spesso si offrono all'occhio leucociti che, pur non lasciando ben distinguere un nucleo il quale spicchi pel suo colorito bleu scuro, mostrano tutto il loro protoplasma d'un colore bleu diffuso abbastanza intenso, e si resta incerti da qual parte classificarli. A tutta prima noi avevamo di tali leucociti costituito una classe distinta (classe degli incerti); ma più tardi, rendendoci sempre più esperti, abbiamo saputo assegnar loro il dovuto posto tra le due classi precedenti ed abbiam fatto così cadere la classe degli incerti.

Nel sangue a lungo conservato, disgregandosi i leucociti, si forma del detrito che è facile scorgere nei preparati microscopici.

Ma formazione di detrito può aversi pure nel sangue relativamente fresco, quando si siano messi i leucociti a contatto di sostanze che molto li danneggino. In tal caso conviene tener conto della sua presenza, che sta ad indicare un danno maggiore di quello che non risulti a tutta prima dalla semplice proporzione tra cellule colorate e scolorate.

Esercitano forte azione disgregante sui leucociti soprattutto i batteri di esaltata virulenza e le alte temperature.

Al contrario, a temperature relativamente basse poco al disotto dei 37° C, i globuli bianchi si conservano meglio, anzi durante la stagione fredda si mostrano in genere dotati di maggior resistenza che non nell'estate, ciò che ne rende in quell'epoca più facile lo studio e più attendibili i risultati.

Abbiamo creduto indispensabile intrattenerci un pò' a lungo sui particolari tecnici inquantochè, avendosi a che fare con elementi di così fragile esistenza, l'esattezza dei risultati è in stretta relazione alla correttezza usata nella tecnica.

E se le nostre prime ricerche possono in qualche parte lasciare a desiderare, va tenuto presente che la strada da noi battuta era finora affatto buia e che nell'iniziare il nostro lavoro molte particolarità ci erano ignote, che più tardi ci furono apprese man mano dall'esperienza.

Ci siamo poi trovati dinnanzi anche non lievi difficoltà materiali, come quella del cattivo funzionamento dei termostati, causa la bassissima pressione del gas, incidente da noi molto deplorato, al quale mal ripara l'espediente, cui si è ricorso, di notare cioè nelle tabelle le oscillazioni della temperatura.

II.

Venendo a dire in particolare delle ricerche da noi finora eseguite, esponiamo anzitutto i risultati delle conte proporzionali fra leucociti morti e viventi che si rinvengono, a diversi periodi di conservazione, nel sangue

di individui sani mescolato alla sola soluzione anticoagulante di ossalato di sodio.

Le lettere *A*, *B*, *C*, *D*, *E*, che contrassegnano le tabelle, stanno ad indicare le persone da cui il sangue fu tratto.

A è un individuo di 57 anni, colpito circa un paio d'anni or sono, da trauma alla spina, e di cui ora restano gli esiti; egli è un contadino robusto con sanguificazione normale.

B è un bambino ben nutrito, dell'età di sei anni, guarito già da vari giorni da disturbi gastro-enterici acuti.

Le lettere *C* e *D* si riferiscono ad individui sani, dell'età fra i 35 ed i 40 anni; *E* ad un isterico della stessa età.

In ogni tabella sono scritte le date in cui la ricerca fu eseguita, nonchè le ore in cui il sangue venne messo in termostato.

La numerazione dei leucociti veniva praticata quasi sempre nel pomeriggio fra le 3 e le 6.

In ciascuna tabella si trovano infine trascritte le temperature segnate dal termostato dalle 9 del mattino alle 6 circa di sera; disgraziatamente non fu possibile controllare le temperature della notte, quelle più soggette a sbalzi. In genere però si aveva nelle prime ore un innalzamento di uno o più gradi sulle temperatare serali, cui succedeva al mattino un notevole abbassamento.

E veniamo all'analisi delle tabelle:

TABELLA N. 1. — (A).

	4 gennaio ore 5 p.	5 gennaio ore 9½ a.	6 gennaio ..	7 gennaio ..	8 gennaio ..	9 gennaio ..	10 gennaio ..	11 gennaio ..
	Temperatura del termostato							
	37	36, 35, 37	35.6, 37	35.6, 36.7	37.5, 36.5	36.3, 37	36.1	..
		Dopo 16 ore						
		Dopo 24 ore		Dopo 72 ore	Dopo 96 ore	Dopo 120 ore		
Scolorati . .	..	217	..	98	46	27	..	Nessun scolorato, molti colorati e discretamente conservati; detrito.
Incerti . . .	..	5	..	56	40	125	..	
Colorati . . .	.	28	..	120	123	121	..	
	..	13 %	..	64 %	78 %	90 %	..	

NB. — La colonna nera rappresenta il tratto scolorato del tubetto chiuso superiormente con olio di vaselina. — La colonna a linee riproduce il tratto scolorato del tubetto aperto a libero contatto dell'aria.

TABELLA N. 2. — (A).

	12 gennaio ore 4½ p.	13 gennaio ore 9½ a.	14 gennaio ..	15 gennaio ..	16 gennaio ..	17 gennaio ..	18 gennaio ..	19 gennaio ..
	Temperatura del termostato							
	37	35, 36.5	37	39	36.5	35.2	35.5	..
		Dopo 17 ore						
		Dnpo 24 ore	Dopo 48 ore	Dopo 96 ore				
Scolorati . .	..	213	162	60	..	..	..	..
Incerti . . .	..	10	36	30	..	..	..	..
Colorati . .	.	42	93	127	..	..	..	..
	..	19 %	44 %	72 %	..	..	..	..

NB. — La colonna nera rappresenta il tratto scolorato del tubetto chiuso superiormente con olio di vaselina. — La colonna a linee riproduce il tratto scolorato del tubetto aperto a libero contatto dell'aria.

TABELLA N. 3. — (A).

	12 marzo ore 5 p.	13 marzo ..
	Temperatura del termostato	
	32	33, 35
		Dopo 24 ore
Scolorati	..	127
Colorati	..	19
	..	13 %

TABELLA N. 4. — (A).

	14 aprile ore 3½ p.	15 aprile ..
	Temperatura del termostato	
	32.5	32, 32.5
		Dopo 24 ore
Scolorati	..	108
Colorati	..	12
	..	10 %

TABELLA N. 5. — (B).

	30 marzo ore 10½ a	31 marzo ore 5 p.
	Temperatura del termostato	
	33, 31	32.5
		Dopo 30 ore
Scolorati	..	196
Incerti	..	2
Colorati	..	35
	..	15 %

TABELLA N. 6. — (C).

	9 maggio ore 5 p.	10 maggio ..	11 maggio ..
	Temperatura del termostato		
	36	35, 36	36
		Dopo 24 ore	Dopo 48 ore
Scolorati	..	129	92
Incerti	..	..	5
Colorati	..	31	50
	..	19 %	37 %

TABELLA N. 7. — (D).

	16 maggio ore 5 p.	17 maggio ..
	Temperatura del termostato	
	36	36, 37
		Dopo 24 ore
Scolorati	..	92
Colorati	..	22
	..	19 %

TABELLA N. 8. — (D).

	31 maggio ore 11 a. e 5½ p. Temperatura del termostato 36.5, 37
	Dopo ore 6½
Scolorati	119
Colorati	18
	13 %

TABELLA N. 9. — (D).

	3 giugno ore 10 a. e 5 p. Temperatura del termostato 37, 35.6
	Dope 7 ore
Scolorati	140
Colorati	11
	7 %

TABELLA N. 10. — (D).

	5 giugno ore 11½ a. e 6 p. Temperatura del termostato 37.8, 38.5
	Dopo ore 6½
Scolorati	95
Colorati	8
	8 %

TABELLA N. 11. — (E).

	9 giugno ore 11 a.	10 giugno ..
	Temperatura del termostato	
	37, 37.2	37
		Dopo 30 ore
Scolorati	..	118
Colorati	..	64
	..	35 %

TABELLA N. 12. — (E).

	11 giugno ore 11¼ a. Temperatura del termostato 36
	Dopo 6 ore
Scolorati	190
Colorati	10
	5 %

TABELLA N. 13. — (D).

	15 giugno ore 11¼ a. e 5¾ p. Temperatura del termostato 35, 35.5
	Dopo 7 ore
Scolorati	89
Colorati	11
	11 %

TABELLA N. 14. — (D).

	16 giugno ore 11½ a. e 5 p.	17 giugno ..
	Temperatura del termostato	
	36.5, 37.5	36.2
	Dopo 7 ore	
Scolorati	95	..
Colorati	6	..
	6 %	..

Tabella N. 15. — (D).

	28 novembre ore 11 ½ a.	29 novembre ore 10 ½ a.
	Temperatura del termostato	
	36.5	34.5
		Dopo 23 ore
Scolorati	..	158
Colorati.	..	33
	..	17 %

Tabella N. 16. — (D).

	29 novembre ore 10 a. e 3 ½ p. Temperatura del termostato 36
	Dopo ore 5 ½
Scolorati.	96
Colorati	11
	10 %

Tabella N. 17. — (D).

	30 novembre ore 11 ½ a. e 3 p.	1 dicembre ore 11 a.	1 dicembre ore 3 p.	2 dicembre
	Temperatura del termostato			
	35, 34.5	33	34, 35	34
		Dopo 24 ore	Dopo 28 ore	Dopo 47 ore
Scolorati .	..	202	121	20
Colorati. .	..	53	39	14
	..	20 %	24 %	40 %

Tabella N. 18. — (D).

	3 dicembre ore 10 ½ a. e 3 ¼ p. Temperatura del termostato 34, 34.5
	Dopo 6 ore
Scolorati.	128
Colorati	10
	7 %

Tabella N. 19. — (D).

	26 dicembre ore 4 p.	27 dicembre
	Temperatura del termostato	
	34	32.5, 33
		Dopo 24 ore
Scolorati	..	120
Colorati	..	18
	..	13 %

Quadro riassuntivo delle precedenti tabelle.

TABELLE N.	Data	Individuo che fornì il sangue	Ore d'intervallo	Temperatura di conservazione	Percentuale dei leucociti morti	OSSERVAZIONI
8	31 maggio 1904 . . .	D	6 1/2	36. 5-37	13	Dal 5 al 13 %.
9	3 giugno	D	7	37 -35. 6	7	
10	5 giugno	D	6 1/2	37. 8-38. 5	8	
12	11 giugno	E	6	36	5	
13	15 giugno	D	7	35 -35. 5	11	
14	16 giugno	D	7	36. 5-37. 5	6	
16	29 novembre.	D	5 1/2	36	10	
18	3 dicembre	D	6	34 -34. 5	7	
1	5 gennaio 1904 . . .	A	24 circa	37 -35	13	Dal 10 al 20 %.
2	13 gennaio	A	»	37 -35	19	
3	13 marzo	A	»	32 -35	13	
4	15 aprile	A	»	32. 5-32	10	
6	10 maggio.	C	»	36 . 35	19	
7	17 maggio	D	»	36	19	
15	29 novembre.	D	»	36. 5-34. 5	17	
17	1 dicembre	D	»	35 -33	20	
19	27 dicembre	D	»	34 -32. 5	13	
5	31 marzo 1904. . . .	B	30 circa	33 -31	15	Dal 15 al 35 %.
11	10 giugno.	D	»	37. 2-37	35	
17	1 dicembre	D	»	35 -33	24	
2	14 gennaio 1904 . . .	A	48 circa	37 -35 -37	44	Dal 37 al 44 %.
6	11 maggio.	C	»	36 -35 -36	37	
17	2 dicembre	D	»	35 -33 -35	40	
1	7 gennaio 1904 . . .	A	72 circa	37 -35 -37	64	Dal 64 al 72 %.
2	15 gennaio	A	»	37 -35 -39	72	
1	8 gennaio 1904 . . .	A	96 circa	37 -35 -37 5	78	78 %.
1	9 gennaio 1904 . . .	A	120 circa	37 -35 -37. 5	90	90 %.

Valutiamo anzitutto i resultati ottenuti entro le prime 24 ore dall'estrazione del sangue, come i più attendibili e praticamente più importanti, indi quelli ottenuti nei giorni susseguenti fino alla morte di tutti gli elementi figurati.

In quel primo periodo constatiamo dopo circa 6-7 ore una mortalità che va dal 5 al 13 %, poi, decorse 24 ore, un numero di leucociti morti che oscilla dal 10 al 20 %.

Queste oscillazioni, discretamente ampie, ma non eccessive, sono da ascrivere principalmente a difetti di tecnica, di cui i più agiscono aumentando i valori della mortalità; ma ve ne han pure di quelli che favoriscono la conservazione dei leucociti.

Aumentano la mortalità di questi elementi errori, spesso inavvertiti, in cui si può cadere già al momento della raccolta del sangue, sia che esso venga a contatto dei disinfettanti, sia che fuoriesca a stento dietro troppo forte compressione della parte punta — perchè allora si mescola al sangue anche il succo dei tessuti ed è più facile la formazione di coaguli — sia infine per difetto di nettezza dei tubi di vetro o dei recipienti, o per inquinamento con germi.

Durante la conservazione del sangue in termostato sono le alte temperature, come vedremo ancor meglio in appresso, quelle che menano a più rapida morte i leucociti e ne facilitano la disgregazione.

Nell'allestimento del preparato e da ultimo durante l'osservazione microscopica sono cause di danno ed affrettano visibilmente la morte dei globuli bianchi, lo schiacciamento fra i due vetri, l'evaporazione, le temperature eccessive, sopratutto rigide, dell'ambiente.

Pertanto nel sangue esaminato 6-7 ore dopo la sua estrazione, la più elevata cifra di morti del 13 % è da riferire a fattori artificiali che una più accurata tecnica può ben evitare.

È inoltre da tener presente che il breve intervallo qui interceduto fra la presa del sangue e l'esame di esso, nonchè le condizioni propizie di sua conservazione escludono che nel frattempo abbia potuto aver luogo una disgregazione di globuli bianchi così notevole da indurre alterazioni nei rapporti fra i leucociti che si rinvengono colorati e quelli scolorati. Ciò del resto è confermato dal fatto che nei preparati a fresco manca un numero apprezzabile di leucociti in via di disfacimento e vi ha quasi totale assenza di nuclei isolati e di detrito. Rimanendo quindi escluso che i leucociti, nel perire, si sieno subito disgregati, sono indubbiamente da ritenere più conformi al vero quelle proporzioni della mortalità che risultano più basse e che infatti nella nostra tabella sono in grande prevalenza.

Certo è dunque che negli esperimenti ben condotti il numero dei leucociti morti dopo 6-7 ore di conservazione del sangue in termostato, non supera la cifra del 5-8 %.

Dopo 24 ore, in cui vediamo la mortalità oscillare dal 10 al 20 °/₀ la cifra del 10 °/₀ rappresenta una percentuale insolitamente bassa; in parte la si deve forse ad una tecnica più felicemente riuscita; ma più devono avervi contribuito circostanze favorevoli alla conservazione dei leucociti e cioè le temperature relativamente basse del termostato.

Si è quindi indotti a valutare nel sangue conservato a 37° C. intorno al 15 e non oltre il 20 °/₀ la somma dei leucociti morti dopo 24 ore.

Facendo un preparato a secco del sangue conservato si rinvengono già sin da questo momento alcuni leucociti il cui protoplasma presenta numerosi piccoli vacuoli, cioè segni evidenti della cosidetta degenerazione vacuolare; altri lasciano scorgere nel loro interno dei cristalli inglobati di ossalato, e se il sangue è rimasto eventualmente inquinato, si rinvengono anche dei microrganismi.

Decorse 24 ore, raramente prima, cominciano ad apparire nei preparati, per divenire poi a mano a mano più numerosi, dei leucociti con colorazione incerta, ossia leucociti imperfettamente o diffusamente colorati in bleu, in cui il nucleo non solo non spicca pel suo colorito più intenso, ma non è neppure nettamente distinguibile. Onde nasce imbarazzo nell'apprezzarli. Di essi alcuni sono verosimilmente da ascrivere a leucociti degenerati che male assumono il colore; altri forse a leucociti di debole vitalità e quindi con potere riducente assai affievolito. Comunque, nella determinazione della percentuale noi credemmo opportuno, come più rispondente al vero, sommare gl'incerti ai colorati.

Ma col crescere dell'intervallo tra la presa del sangue ed il suo esame la valutazione della percentualità fra leucociti morti e viventi si rende sempre meno esatta oltrechè per le sorgenti d'errore già considerate, anche per un altro ordine di cause, che vanno esplicandosi con progressiva intensità. Esse consistono nel disgregamento — che a grado a grado va effettuandosi — dei leucociti precedentemente morti e nella affievolita vitalità di quelli che ancora rimangono in vita; cosicchè assai lievi influenze meccaniche, termiche, ecc., bastano a farla cessare.

I dati che precedono e le tabelle ci offrono tutti gli elementi per uno esame minuto delle cifre ottenute dai leucociti conservati oltre le 24 ore; ma nel timore di stancare ce ne dispensiamo, limitandoci soltanto a riassumere i risultati:

Dopo 30 ore si hanno valori del 15-24-35 °/₀, ossia una mortalità che oscilla intorno ad una media di 25;

Decorse 48 ore si ottennero le cifre di 37-40-44 °/₀ adunque il 40 °/₀ di leucociti morti;

Dopo 3 giorni le tabelle n. 21-1-2, dànno le proporzioni di 57-64-72

(quest'ultimo dopo un balzo del termostato a 39); la percentuale media può quindi stabilirsi, senza andar lungi dal vero, nella cifra del 60 %;

Al 4° giorno si è riscontrato il 78 % di leucociti morti;

Dopo il 5° giorno il 90 %.

Nei giorni susseguenti i leucociti, perfettamente scolorati, tendono a scomparire; i colorati vanno mostrando continui segni di disfacimento, finchè da ultimo si dissolvono in detrito.

I tracciati macroscopici che riportiamo nelle nostre tabelle sono in perfetta armonia con i risultati delle conte al microscopio.

Nelle condizioni di conservazione da noi adottate, la durata della vita dei più resistenti dei globuli bianchi è, come risulta da varie prove, di circa 6-8 giorni.

Nakanishi, come fu riferito, avrebbe rinvenuto nel sangue defibrinato, molti leucociti scolorati e con movimenti ameboidi dopo dieci giorni, e negli essudati sterilmente provocati sugli animali, anche dopo quattro settimane.

In un sangue raccolto in un tubetto con ogni cautela antisettica, defibrinato e conservato (senz'aggiunta di alcun liquido o sostanza) a temperatura ambiente intorno a 20 C o poco più, noi potemmo osservare soltanto fino al decimo giorno, appena qualche raro leucocito scolorato e punto mobile.

Le divergenze nei risultati, si giustificano in parte sapendo che non si può parlare in modo assoluto della vita dei leucociti fuori dei vasi senza tenere esatto conto della temperatura di conservazione.

Nel sangue subito estratto dai vasi resta per noi dubbio, come già discutemmo, che esistano realmente leucociti morti ancor integri nella loro forma.

Volendo pertanto tracciare una scala della percentuale dei leucociti che vanno gradatamente perdendo la loro vitalità nel sangue conservato, fuori dell'organismo, in tubicini di vetro, a temperatura intorno alla fisiologica, essa risulterebbe costituita approssimativamente delle cifre seguenti:

Sangue appena estratto.		0 %	Dopo ore	48	40 %
Dopo ore	6-7	5-8 %	Id.	72	60 %
Id.	24	15-20 %	Id.	96	75 %
Id.	30	25 %	Id.	120	90 %

La mortalità dunque comporterebbe la cifra approssimativa — ulteriori e più estese esperienze potranno fornirci valori più precisi — di non oltre 20 leucociti ogni 24 ore.

Del resto la determinazione esatta degli ultimi gradi della scala; oltre all'essere, per le suesposte ragioni, difficile, non ha molta importanza pratica. Per lo studio delle modificazioni che i leucociti subiscono nella loro

vitalità, a contatto di svariati agenti o sottoposti a trattamenti diversi, basta, è anzi preferibile, perchè offre maggiori garanzie di esattezza, attenersi al confronto soltanto delle cifre che si ottengono nelle prime ore o nel primo giorno.

A base della tracciata scala stanno osservazioni eseguite per la maggior parte nella stagione fredda o temperata.

Nella stagione calda ed afosa la mortalità dei leucociti sale più rapidamente nel sangue estratto dai vasi, e se errori di tecnica non ci hanno tratto in inganno, avrebbe sorpassato in alcune esperienze anche il 40 °/ nelle 24 ore.

Il dott. Arneth nel citato lavoro, comparso quando già le nostre ricerche erano da tempo avviate, deduce, come dicemmo, lo stato di evoluzione dei leucociti neutrofili dal numero dei nuclei o frazioni di nucleo che contengono.

Parrebbe pertanto che la morte dei leucociti neutrofili, analogamente a quanto accade in circolo, dovesse anche in vitro succedersi, a cominciare dalle classi più adulte per discendere alle più giovani, in ordine appunto al grado di evoluzione dall'Arneth stabilito. Ma se dobbiamo esprimere l'impressione raccolta dall'insieme delle nostre esperienze, non risulterebbe che i leucociti fuori dai vasi periscano precisamente nell'ordine suddetto.

L'argomento attende la sua soluzione da ricerche dirette e minute, le quali meneranno altresì a distinguere se le diverse specie di leucociti hanno funzioni speciali, e se le varie sostanze portate a loro contatto agiscano elettivamente sugli uni o sugli altri.

Nelle pagine che precedono si è indagato quanta parte abbiano gli errori di tecnica nelle oscillazioni dei risultati; ma indipendentemente dalla tecnica portano con tutta probabilità a qualche differenza nei risultati anche altri fattori. Sebbene non ancora sperimentalmente noto, pure è da credere che nel sangue dei vari individui od anche di uno stesso, esistano in momenti diversi condizioni ora più ora meno propizie alla vita dei suoi elementi figurati; a cagion d'esempio la maggiore o minore alcalinità del mezzo in cui son sospesi, lo stato di digiuno o di digestione, quello di riposo o di fatica, l'età, il sesso, le diatesi, gli intossicamenti ecc.

Il rilevare in tutti questi casi le eventuali differenze spetta a studi ulteriori.

Temperatura. — Ci accadde già ripetute volte di accennare che i leucociti, fuori dell'organismo, si mostrano molto sensibili alle temperature. Essi in genere al di sopra dei 37 C resistono meno che non a temperature più basse. Tuttavia temperature molto basse affievoliscono il potere riducente dei globuli bianchi e lo dimostrano le esperienze che seguono:

Dei tubetti di sangue, preparati per la reazione macroscopica nel modo

indicato nella parte generale e con aggiunta di uno strato di olio di vaselina per escludere il contatto dell'aria, vengon posti in termostato a 37. Dopo un'ora si ha già una riduzione ben manifesta nel segmento della colonna liquida più prossimo al sedimento dei leucociti.

Altri tubetti dello stesso sangue, egualmente preparati e tenuti in ghiaccio, non presentano riduzione apprezzabile. Dopo sedici ore, la colonna liquida di questi ultimi, alla base e pel tratto di mezzo cmc. presenta una riduzione molto tenue, perchè, se può notarsi un colorito bleu, meno intenso che nel segmento superiore, si è però ancora ben lungi da una decolorazione completa.

Trasferiti in questo momento i tubicini in termostato a 37, ed osservati dopo poco più di due ore, si trova la colonna liquida alla base perfettamente decolorata ed il tratto scolorato raggiunge la medesima altezza che si è avuta nei tubicini di controllo, tenuti sin dal primo momento a 37.

Adunque alla temperatura di 0° il potere riducente dei globuli bianchi era quasi totalmente paralizzato, non però distrutto, nonostante la loro permanenza di sedici ore a detta temperatura; poichè, riportati i leucociti in termostato a 37, questo potere si è reso manifesto quasi nella sua piena intensità. Dopo 30 ore di conservazione in ghiaccio, il potere riducente, come apparve da una 2ª prova, non si ravvivò più al termostato.

Ma i dati forniti dal primo esperimento, mostrando che i leucociti sono in grado di resistere ottimamente e per più ore alla temperatura di 0°, contraddicono i risultati, cui pervenne Maurel (1) nello studiare la vitalità dei leucociti in base ai loro movimenti ameboidi. Questi a 14° C. cesserebbero definitivamente per non più ristabilirsi col risalire della temperatura, onde Maurel ne conchiude che a temperatura di 14° C. i leucociti dell'uomo muoiono.

L'errore è conseguenza dell'imperfezione del metodo. Va però notato che nei preparati microscopici, trovandosi i leucociti isolati e disposti in sottil strato fra due vetri, — quando pure non restino schiacciati, — risentono più sfavorevolmente dell'azione delle basse temperature, cosicchè anche col metodo da noi seguìto, quando la temperatura ambiente è eccessivamente bassa essi periscono in gran numero, colorandosi già nel corso di pochi minuti.

Per esperimentare l'azione delle temperature elevate fu messo un tubetto, preparato come i precedenti e con la colonna liquida a libero contatto dell'O atmosferico, in termostato a 35°, e dopo cinque ore, quando già si era ottenuta la riduzione di un bel tratto della colonna liquida, il tubicino fu passato in un altro termostato alla temperatura di 46,5. Dopo un'ora e mezzo di permanenza a questa temperatura si vedeva il tratto scolorato

(1) E. Maurel. *Recherches expérimentales sur les leucocytes.* Doin, Paris, 1890.

già evidentemente accorciato. Lasciando in stufa tra 46,5 e 47 per tutta la notte, al mattino seguente, e cioè dopo 15 ore, si osservava ricolorazione quasi completa del tratto ridotto, ed inoltre una nube intensa di emoglobina, sollevatasi dal sedimento, svelava che anche le sottostanti emazie si erano in gran parte dissolte.

A noi qui non interessa tracciare i limiti esatti di temperatura oltre i quali la vita dei leucociti diviene impossibile; ma ci piace mostrare ancora con un esperimento la grande sensibilità dei leucociti alle temperature alte.

TABELLA N. 20. — *Termostato ad alte temperature (esperienza parallela al N. 1).* (A).

	4 gennaio ore 3 p.	5 gennaio ore 9 ½ a.	6 gennaio ..	7 gennaio ..	8 gennaio ..	9 gennaio ..	10 gennaio ..
	Temperatura del termostato						
	40	38.5, 40 e 39	39.8, 41 e 39.1	38, 37.3 e 40	38.8, 38.5 e 40	..	..
		Dopo 24 ore	Dopo 48 ore	Dopo 72 ore			
Scolorati. . . .	..	155	60	22	Non più scolorati; i colorati discretamente ben conservati; detrito	..	Scarsi leucociti colorati in disfacimento; moltissimo detrito.
Incerti	..	26	27	65		..	
Colorati	..	84	118	129		..	
	..	41 %	70 %	90 %			

La tabella qui riportata fa vedere ad evidenza che temperature oscillanti intorno ai 40 C raddoppiano la proporzione della mortalità quotidiana nei leucociti conservati fuori dei vasi.

Questi risultati valgono a mettere in luce, o meglio a fornire un indice della grande distruzione di leucociti che deve avvenire nell'organismo per effetto degli elevamenti febbrili di temperatura.

Stati patologici. — Sul comportamento che fuori dei vasi ha la vitalità dei leucociti del sangue di persone malate non abbiamo finora eseguito che assai limitate ricerche, fra cui notevole un caso di anemia aplastica che verrà ampiamente illustrato dal prof. Zeri, nel cui reparto il paziente era ricoverato.

Trattavasi di un individuo (facchino) dell'età di 46 anni preso, senza alcuna causa constatabile, da grave anemia, con notevole e progressiva

diminuzione delle emazie, che dalla cifra di 1,423,000 al 23 novembre, erano discese nel successivo gennaio al disotto di 500,000 per mm.^{3} — Avevasi poichilocitosi, micro e macrocitemia, degenerazione policromatofila, nonchè assenza assoluta e costante di forme rigenerative nucleate. I globuli bianchi in ripetute conte risultarono in numero di 3000 a 4000 per mm.^{3} (in luogo di 6000, che è la cifra media allo stato normale); la proporzione tra i polinucleati neutrofili e mononucleati era di 1: 1 anzichè di 3: 1.

All'autopsia il midollo osseo non mostrava alcun accenno a reazione linfoide nelle diafisi, non solo; ma si rinvenne midollo grasso (e più giallo che nelle diafisi) nelle epifisi e nelle ossa piatte (ov'era di colorito arancione).

Ora la prova della vitalità dei globuli bianchi di un tal malato, eseguita il 23 gennaio, dà le cifre riportate nel seguente quadro:

TABELLA N. 21. — *Caso di anemia aplastica.*

	23 gennaio ore 5 p.	24 gennaio ..	25 gennaio ..	26 gennaio ..	27 gennaio ..	28 gennaio ..	29 gennaio ..	30 gennaio ..	31 gennaio ..	1 febbraio ..	2 febbraio ..
	Temperatura del termostato										
	35	34, 37.3	33, 35.5	34, 35 e 34	34, 33 e 34.5	37.2 e 36.5	36.2 e 35	35.5	36.8	35.5	40 e 37
		Dopo 24 ore	Dopo 48 ore	D po 72 ore	Dopo 96 ore		Dopo 144 ore				
Scolorati. . .	Nel preparato di sangue fresco appena estratto si rinviene sol qualche raro leucocito colorato; in egual proporzione che nel sano.	167	128	102	52	..	11	Scorrendo molti campi del preparato si scorge ancora qualche rarissimo scolorato; detrito.	..	..	Pochi leucociti discretamente conservati; i più in disfacimento; detrito.
Incerti . . .		10	6	11	13	..	31		..	..	
Colorati . . .		39	81	125	107	..	144		..	..	
		22 %	40 %	57 %	69 %	..	94 %		..	..	

Dalla tabella dunque risulterebbe un comportamento analogo a quello del sangue normale, anzi parrebbe che la durata della vitalità sia maggiore che nella norma. Ma fa d'uopo osservare al riguardo che le temperature di conservazione del sangue furono di qualche grado più basse della fisiologica e quindi più favorevoli — come sappiamo — ad una più lunga durata della vita dei leucociti. Comunque, non sembra correre gran differenza fra il comportamento di questi e quello dei leucociti contenuti in un sangue normale.

Questo risultato non è senza interesse dal punto di vista del quesito della origine delle cellule neutrofile.

Si ritiene che officina di queste cellule polinucleari neutrofile sia il midollo osseo, ed alcuni negherebbero che possa formarsi all'infuori di esso, mentre altri sostengono la loro formazione anche dal sistema linfatico.

Noi incliniamo a vedere nel caso presente un contributo in favore di quest'ultima dottrina, solo dobbiamo deplorare che l'esame anatomico, pur eseguito diligentemente su varie ossa, non siasi esteso, come sarebbe stato desiderabile, a tutte indistintamente le ossa del corpo. Tuttavia, attenendosi ai fatti osservati, si constata che il midollo osseo, anzichè reagire allo stato anemico in modo normale con formazione di tessuto linfoide, offriva qui, financo nelle epifisi, i caratteri del midollo grasso. Ed infatti si era mostrato in vita totalmente incapace alla rigenerazione del sangue, del che danno ampia prova le profonde alterazioni offerte dalle emazie — di cui è ormai stabilita negli adulti l'origine esclusiva dal solo midollo — e l'assenza di forme giovani nucleate di globuli rossi.

Nel riferito caso adunque i globuli rossi normali diminuivano gradatamente senza essere sostituiti appunto per difetto di funzionalità del midollo, che, incapace a rigenerare le emazie, è da ritenere lo fosse anche a produrre cellule bianche. Se nondimeno i neutrofili, qui esistenti nel rapporto del 50 % della massa dei leucociti, mostravano affatto inalterata la loro vitalità, è lecito inferirne che la loro produzione non fosse di così vecchia data, ne' opera di un organo così profondamente degenerato e mal funzionante; e si è invece indotti ad ammettere che al midollo osseo malato si sian sostituiti, sia pur parzialmente, altri organi ematopoietici nella generazione di questa specie di cellule.

Fra le poche altre prove eseguite su individui malati riportiamo ancora la curva ottenuta, col metodo macroscopico, da un sangue tratto da un giovanetto di sedici anni sofferente per un attacco non grave di appendicite, che in pochi giorni si dileguò senza dar luogo ad ascesso. Si erano avute temperature oltre i 39° e al momento della presa del sangue la temperatura ascellare segnava 38°.

Non furono fatte conte proporzionali che una sola volta, circa cinque ore dopo la presa del sangue, rinvenendosi il 2, 7 % di leucociti morti. La temperatura, a cui il sangue venne conservato, oscillò sempre tra i 33 e i 35 C; all'ottavo giorno si osservavano ancora, nei preparati, vari leucociti scolorati; all'undicesimo giorno di scolorati non ve n'era più alcuno. La maggior parte dei globuli bianchi era in via di disfacimento.

TABELLA N. 22. — *Caso di appendicite.*

	26 febbraio ore 10½ a. e 3½ p.	27 febbraio ore 9½ a.	28 febbraio ..	29 febbraio ..	1 marzo ..	2 marzo ..	3 marzo ..	4 marzo ..	5 marzo ..	6 marzo ..	7 marzo ..
	Temperatura del termostato										
	33	31	33, 34	33, 35	35	32	33, 34	32.5, 33.5	34.5, 35.5	33	33
	Dopo 5 ore	Dopo 23 ore									
	Nube di emoglobina che si diffonde										
	Dopo ore 5½										
Scolorati. . .	173	..	..	..	..	..	..	Ancora varî leucociti scolorati	..	..	Non più leucociti distintamente scolorati; molti disfatti.
Colorati . . .	5	..	..	..	..	..	..		..	..	
	2.7 %	..	..	..	..	..	..		..	..	

Ultima una conta eseguita in un sangue leucemico 7 ore dopo la sua estrazione.

TABELLA N. 23. — *Sangue leucemico.*

	29 dicembre ore 10 a. e 5 p. Temperatura del termostato 36.5
	Dopo 7 ore
Scolorati.	295
Colorati	4
	1.3 %

Osservato in ogni suo punto, il preparato microscopico non presentava all'occhio una proporzionalità di morti maggiore di quella risultante dalla

tabella, quasi che, quando siano insieme uniti in gran numero, i leucociti riescano a meglio difendersi da influenze nocive ed a resistere in vita più a lungo che non quando siano scarsi od isolati.

Sostanze medicamentose. — Le tabelle che seguono dànno i risultati di poche ricerche eseguite, a titolo di prova, con alcuni medicamenti.

TABELLA N. 24. — *Antipirina.* (A).

	19 febbraio ore 4½ p.	20 febbraio ore 9½ a.	21 febbraio ..	22 febbraio ..	23 febbraio ..	24 febbraio ..	25 febbraio ..	26 febbraio ..
	Temperatura del termostato							
	34	31, 36.5	32	31, 34	..	35.6	36	33
		Dopo 24 ore	Proporzione tra colorati e scolorati invariata da quella del sangue senza antipirina.					Molto detrito, i colorati mal conservati; ancora rarissimi scolorati.
Scolorati	..	169		..	..	..	..	
Colorati	..	24		..	..	..	..	
	..	15 %		..	..	..	..	

TABELLA N. 25. — *Cocaina* (D)
(cmc. 0.10 di una soluzione all'1 %).

	27 maggio ore 5 p.	28 maggio ..	29 maggio ..
	Temperatura del termostato		
	36.5	37.8, 37.8 37	35, 36.5
		Dopo 24 ore	Dopo 48 ore
Scolorati	..	64	82
Colorati	..	60	48
	..	48 %	36 % detrito

TABELLA N. 26. — *Cocaina* (D)
(soluzione all'1 % cmc. 0.12).

	31 maggio ore 12 a. e 5 p.	1 giugno ..
	Temperatura del termostato	
	36.5, 37	37.3
	Dopo 5 ore	Dopo 24 ore
Scolorati	108	98
Colorati	42	85
	28 %	46 %

TABELLA N. 27. — *Pancreatina* (D).

	3 giugno ore 10 a. e 5 p. Temperatura del termostato 37, 35.6
	Dopo 7 ore
Scolorati.	131
Colorati	6
	4 %

Controllo al n. 9.

A proposito delle medesime ci limitiamo a far notare che nelle tabelle riguardanti la cocaina, mentre le cifre della mortalità che salgono al 28 % dopo 5 ore e quelle concordi del 48 e 46 % dopo 24 ore, chiaramente svelano l'azione dannosa di questo medicamento sui globuli bianchi, la cifra del 36 % dopo 48 ore sembrerebbe essere in contrasto con le proporzioni precedenti.

Ma il contrasto è solo apparente, poichè nel preparato microscopico del sangue conservato per 48 ore si notavano leucociti in disfacimento e considerevole detrito, ciò che sta a dimostrare che molti globuli bianchi si erano rapidamente disgregati, inducendo un'alterazione nella proporzione fra leucociti colorati e scolorati, ossia fra i morti ed i viventi.

L'argomento dell'azione che le varie classi delle sostanze medicamentose esercitano sui leucociti è oggetto di studio del nostro collaboratore dott. Mars, cui siamo legati da viva riconoscenza per l'opera assidua ed intelligente a noi prestata nelle presenti faticose ricerche.

Ci affrettiamo ad abbandonare quest'argomento, per volgerci ad esplorare il campo di altre indagini rese possibili dal nostro metodo ed intese a determinare l'azione dei germi infettivi e dei loro prodotti di ricambio sui leucociti.

Microbi infettivi. — Riferiamo senz'altro i risultati delle primissime esperienze che il tempo limitato ed i mezzi di cui disponevamo ci hanno finora consentito.

Bacilli tubercolari. — Da una coltura che data da 27 giorni e sviluppata assai lentamente, si tolgono alcune anse di bacilli che si emulsionano in ½ cmc. di ossalato di sodio all'1 %; poi si aspira questa emulsione in

tubetti semicapillari mescolandola al sangue in proporzione volumetrica di 2 a 3, ossia un segmento di due cm. di emulsione su tre di sangue.

TABELLA N. 28. — *Bacilli tubercolari* (A).

	28 febbraio ore 5 p	29 febbraio ..	1 marzo ..	2 marzo ..	3 marzo ..	4 marzo ..	5 marzo ..	6 marzo ..	7 marzo ..
	Temperatura del termostato								
	34	33, 35	35	32	33, 34	32.5, 33.5	34.5, 35.5	33	33
Scolorati . . .	..	228	112	76	45	..	Ancora alcuni scolorati, i colorati sono in genere abbastanza conservati; detrito.	..	Se ne è scorto ancora uno scolorato; detrito.
Incerti	..	4	18	34	67	..		..	
Colorati	..	78	147	195	180	..		..	
	..	26 %	59 %	75 %	84 %	..		..	

Le cifre risultanti, messe a confronto con quelle che seguono, mostrerebbero che il bacillo della tubercolosi uccide i globuli bianchi meno energicamente di tutti gli altri che furono da noi esaminati, il che forse è in rapporto al più lento sviluppo di questo germe.

Solo al terzo o quarto giorno furono fatti preparati con lo Ziehl e si rinvennero bacilli tubercolari attorno ai nuclei di cellule bianche mezzo disfatte.

Bacillo della difterite. — Quasi un'intera patina di un tubo di cultura (datata da 48 ore) fu emulsionata nell'acqua di condensazione dell'agar, poi distribuita nei tubetti, a ciascuno in ragione di ½ cm. di segmento su 5 cm. del solito miscuglio di sangue e di ossalato.

I bacilli dunque si trovavano, in quantità straordinaria, mescolati al sangue, il che non deve ritenersi senza influenza sull'abbastanza alta mortalità che offrono le cifre seguenti:

TABELLA N. 29. — *Bacillo difterico* (A).

	5 febbraio ore 4½ p.	6 febbraio ..	7 febbraio ..	8 febbraio ..	9 febbraio ..	10 febbraio ..	11 febbraio ..
	Temperatura del termostato						
	35.5	33	33, 34.8	34, 35	33	32.5, 34.5	33, 34
Scolorati......	..	107	83	60	45	..	Ancora rarissimi scolorati; i colorati mal conservati; moltissimo detrito.
Incerti......	..	25	89	95	119	..	
Colorati......	..	76	139	157	201	..	
	..	48%	73%	80%	87%	..	

Nei preparati a secco, colorati, i bacilli si rinvenivano, numerosissimi, entro e fuori le cellule. *(Continua).*

II.

LABORATORIO BATTERIOLOGICO E MEDICO-MICROGRAFICO DELLA SANITÀ PUBBLICA
diretto dal prof. B. GOSIO

La tifo-nucleo-albumina e il suo eventuale impiego nella diagnosi del tifo addominale

per il dott. A. PALADINO-BLANDINI, assistente.

Ancora oggi, dopo che tanti anni sono passati dagli studi di Brieger, per molteplici ricerche ulteriori non riconosciuti come perfettamente rispondenti al vero, siamo ancora costretti a riconoscere e in parte a classificare i prodotti tossici dei batteri in rapporto, non alla loro composizione chimica che ci sfugge, ma in relazione alle loro proprietà biologiche di cui alcune, dopo Ehrlich, sono ben solidamente state fissate. Così, mentre rifiutiamo di riconoscere come delle tossialbumine i prodotti tossici batterici, siano essi dei prodotti primari o secondari del metabolismo dei microbi patogeni, ammettiamo invece, dopo la enunciazione della teoria delle catene laterali di Erhlich, che va chiamato col nome di tossina ogni materiale il quale, indipendentemente dalla attività degli elementi cellulari che lo producono, può biologicamente riconoscersi come una

aptina tossica, come una sostanza, cioè, in cui siano riconoscibili assieme ad un gruppo zimotossico (gruppo tossoforo), un gruppo aptoforo capace da un lato di legare il primo agli elementi cellulari viventi affini e dall'altro capace di dar luogo con la saturazione delle catene laterali cellulari corrispondenti, alla produzione di una specifica antitossina.

Ed a questi requisiti risponde la nucleo-albumina che io già da tempo ho potuto estrarre dalle brodo-culture di bacillo del tifo, alla quale — è bene dirlo — io non voglio identificare la tossina del germe, ma nella quale la tossina stessa è di sicuro contenuta.

Devo dire, però, che che per quanto i miei primi studi sull'argomento mi avessero portato, per riguardo alla immunizzazione e un po' anche alla siero-terapia sperimentale, a risultati incoraggianti, ad essi non mi sono fermato. L'importanza che gli studi di Cramer avevano dato alla qualità del sostrato nutritivo nella composizione elementare quantitativa del vibrione del colera, l'importanza che alla medesima qualità del mezzo ambiente aveva dato il Duclaux nella produzione di alcune zimasi da parte di un certo numero di ifomiceti da lui studiati, la possibilità che opportunamente modificando i mezzi di vita dei batteri si può, come ha rilevato il Casagrandi, dar luogo a modificazioni così sostanziali in questi ultimi da farli passare dal gruppo dei metratofi a quello dei prototrofi o anche dei paratrofi; dall'insieme di queste osservazioni e da altre minori ero indotto a pensare che, dato che in ogni processo d'infezione batterica dobbiamo riconoscere l'effetto di una specifica intossicazione, dato che ogni tossina non può che dar luogo ad una antitossina ad esso strettamente corrispondente, per potere — scopo ultimo di ogni ricerca scientifica — avviarci alla soluzione pratica del problema della specifica siero-terapia antitifosa, è necessario produrre una tossina che a quella del germe prodotta nell'organismo umano infettato, fosse se non perfettamente corrispondente, almeno ad essa grandemente affine. E così eseguii una serie di ricerche che ho pubblicato in una IV memoria « Sulle sostanze attive nelle tifo-culture » con le quali ho potuto far vedere come coltivando il bacillo del tifo in brodo e in succo di carne si possono poi dalle relative culture isolare due nucleo-albumine che non hanno un'azione fisiologica del tutto identica e reciproca, e di cui quella ottenuta dalle colture in succo di carne di fronte al germe vivo ha un potere immunizzante maggiore di quello posseduto dall'altra ottenuta dalle brodo-culture.

Ho continuato in seguito queste ricerche, sostituendo al succo di carne, del brodo addizionato a sangue raccolto asetticamente in proporzione di 10 : 1. Per l'allestimento di questo terreno nutritivo in un pallone tarato metto litri 2.700 di brodo nutritivo ordinario in cui faccio pescare un tubo di vetro che per la sua parte libera si innesta ad un tubo di gomma che porta un trequarti da salasso. Sterilizzato il tutto, infiggo il trequarti nella giugulare di una vitella e lascio scorrere il sangue fino a che nel pallone, precedentemente tarato, non

viene raggiunto un volume totale di tre litri. Si agita, in modo da avere una intima mescolanza, e quindi per lo stesso tubo che faccio funzionare ora da sifone, una certa quantità del terreno di nutrizione viene distribuito in provette sterili, mentre il grosso del liquido così preparato, insemenzato con un campione di tifo-bacillo opportunamente identificato, viene lasciato alla stufa per servire alla preparazione della nucleo-albumina; della parte travasata nei tubi da reazione, mi servo per le esperienze necessarie a fissare la virulenza e la tossicità delle relative culture.

Per potere però constatare se il germe trovasse in questo terreno di nutrizione condizioni di vita più o meno appropriate di quelle da esso trovate nel comune brodo nutritivo, ho in pari tempo dosata la virulenza e la tossicità delle brodo-culture avute dallo stesso campione, e ottenute in condizioni di sviluppo perfettamente identiche a quelle con cui ottenevo le culture in brodo e sangue. E da queste prime esperienze è risultato che le culture del bacillo in brodo e sangue sono meno virulente e meno tossiche di quelle ottenute nel brodo comune; chè in effetti, mentre per queste ultime la dose minima letale per le culture vive corrispose, per iniezioni intraperitoneali nelle cavie, a cmc. 0.45 % e quella delle culture morte a cmc. 2 %, per le culture in brodo di sangue invece la dose minima letale per le culture vive corrispose a cmc. 0.60 %, e per le culture uccise al calore una dose di cmc. 3 % fu riconosciuta come insufficiente ad uccidere la cavia. Ho potuto però constatare che tale differenza non dipende da una vera attenuazione del germe, ma da un semplice ostacolo al suo sviluppo in cultura, in quanto che culture in brodo allestite dalle culture in brodo-sangue si sono mostrate altrettanto virulente e tossiche come le culture ottenute in brodo semplice col germe non passato attraverso il brodo-sangue.

Isolata quindi dalla ultima cultura fatta entro il matraccio originario, la nucleo-albumina col mio solito procedimento (sviluppo a 37° per cinque giorni, concentrazione a bagno maria a 45° fino al 10° del suo volume, precipitazione con alcool assoluto, estrazione con soda e riprecipitazione con acido acetico), son passato a studiarne le principali proprietà, e prima di tutto mi sono interressato di constatarne il valore tossico, che ho potuto vedere da essa realmente posseduto per quanto in proporzioni molto tenui, in quanto che sono necessari 5-6 cg. di nucleo-albumina sciolti in soluzione $\frac{1}{2}$ % di carbonato sodico e iniettati nel cellulare sottocutaneo per dare la morte ad una cavia di gm. 300 in un periodo medio di 48-72 ore.

In ogni caso però, introdotta nelle cavie sottocute alla dose di cg. 2 sospesa in acqua sterile, mostrano gli animali di soffrirne danno sia con una palese diminuzione di peso che raggiunge qualche volta anche i 30 grammi nelle 24 ore, e soprattutto poi — azione comune a tutte le endotossine — con una costante elevazione termica per cui si porta la temperatura fisiologica della cavia di 37°.5 38° a 40°-41°. Questa ipertermia è già palese due ore dopo che l'iniezione è stata

fatta, raggiunge il suo massimo verso la 6ª ora, e si mantiene spesso anche fino al giorno successivo, dopo di che cade lentamente: quarantotto ore dopo fatta l'iniezione la cavia, diciamo, è sfebbrata. Ma basta però che questa nucleo-albumina sospesa in acqua venga per una mezz'ora tenuta all'azione del vapor d'acqua fluente, per vedere scomparire sia la sua modica azione tossica nelle cavie, come ancora il suo potere ipertermizzante, ciò che mi fa dire oggi, quello che vari anni addietro dicevo, e cioè che in questa nucleo-albumina così separata dalle culture di bacillo del tifo si può riconoscere la presenza di una sostanza tossica che delle tossine possiede, per intanto, un carattere essenziale, che possiede cioè un gruppo tossoforo termolabile. Possiede essa anche un gruppo aptoforo? Io posso dimostrare che sì. Difatti iniettando ad un coniglio otto centigrammi di questa sostanza sospesa in acqua, sottocute, ripartita in tre iniezioni di dosi progressivamente crescenti (cg. 1,3, 4) ho potuto dieci giorni dopo l'ultima iniezione, salassato l'animale, ottenere un siero capace di rendere inattiva la nucleo-albumina fresca. Ho iniettato questo siero nel cellulare sottocutaneo a quattro cavie in dose rispettivamente di 1 cmc. $^1/_2$, $^1/_5$, $^1/_{10}$, di cmc. e il giorno appresso assieme ad un controllo sono state tutte iniettate con cg. 2 di nucleo-albumina non scaldata e sospesa in acqua sterile; e mentre da un lato ho potuto constatare la elevazione febbrile caratteristica nel controllo, in nessuna delle altre quattro cavie invece mi fu dato osservare lo stesso. Ugualmente tenendo conto del peso di queste cinque cavie ho visto non essere risentito danno alcuno dalla iniezione per parte delle cavie già inoculate col siero, mentre è diminuita nelle 24 ore di quasi trenta grammi la cavia di controllo. Portando poi la dose di siero a non meno di ½ cmc., mi è stato anche dato poter salvare dalla morte una cavia iniettata il giorno appresso con cg. 7 di nucleo-albumina, mentre è morta infra il terzo giorno una cavia di controllo iniettata con una pari dose, diciamolo, di tossina a quella della precedente. Egli è quindi evidente che noi possiamo in questa nucleo-albumina ritrovare i caratteri di una aptina tossica, secondo il concetto di Ehrlich, in quanto che possiede un gruppo tossoforo e si deve ammettere che possiede anche un gruppo aptoforo poichè essa introdotta razionalmente nell'organismo vivo di un coniglio, è capace di dar luogo alla produzione di antitossina.

Ho detto che questa nucleo-albumina ottenuta dalle culture in brodo e sangue del bacillo del tifo ha la proprietà — identicamente a quanto avviene per la nucleo-albumina estratta dalle brodo-culture e dalle culture in succo di carne — di perdere le sue proprietà tossiche allorchè la si sottopone ad un appropriato riscaldamento.

A questo proposito devo far rilevare due fatti. Un primo, che, confermando pienamente quanto altra volta scrissi sul riguardo, se il riscaldamento fa perdere a questa sostanza le sue proprietà tossiche, non le fa perdere però la proprietà di eccitare in queste condizioni la produzione di una specifica antitossina. Ope-

rando di fatti in condizioni perfettamente identiche a quelle con cui ho operato per la produzione e la dimostrazione dell'antitossina specifica nel siero di sangue di un coniglio trattato con nucleo-albumina fresca, ho potuto poi fare le medesime constatazioni e giungere alle medesime conclusioni adoperando nel trattamento del coniglio della nucleo-albumina sterilizzata. Ed anche in questo caso ho potuto avere un siero di cui $^1/_{10}$ di cmc. iniettato nelle cavie contemporaneamente, o 24 ore prime a due cg. di nucleo-albumina fresca ne paralizza gli effetti; fatto questo di un certo rilievo in quanto che, con la dimostrata possibilità di potere avere anche in questo caso, una vera immunizzazione coi tossoidi, abbiamo un dato per avvicinare la tossina esistente in questa nucleo-albumina alle tossine schiette di cui oggi riconosciamo i prototipi nella tossina del bacillo difterico, tetanico, nella tossina del bacillo botulino, e in quella ancora del bacillo piocianico.

L'altro fatto su cui mi piace richiamare l'attenzione è il seguente: Se nello iniettare questa nucleo-albumina tifosa agli animali, invece di sospenderla in acqua, la sciogliamo in soluzione di carbonato sodico ½ %, in questo caso sia essa sciolta a freddo, o sottoposta all'azione del calore, la sua azione fisiologica resta invariata. E così ho visto che cavie iniettate con i due soliti centigrammi di nucleo-albumina sottocute, sciolti in carbonato sodico, anche se questa soluzione viene tenuta per un'ora a 100° mantiene col suo potere tossico la sua azione ipertermizzante riscontrata nella soluzione in carbonato sodico, o nella semplice sospensione in acqua non sottoposte al calore. Come, e perchè ciò avvenga certo non è facile dire. Forse è da ammettere che questa nucleo-albumina abbia un comportamento di fronte agli alcali deboli, analogo a quello che Kossel assegna ai nucleo-proteidi, da lui ritenuti come composti non saturi dell'acido nucleinico e con funzione acida, capaci quindi di formare con un alcali debole dei sali che per essere allora dei composti saturi vengono per ciò stesso a manifestarsi come più stabili.

Ma lasciando per ora da parte queste discussioni che nella presente comunicazione rappresentano una disgressione, proseguendo nello scopo fissato, necessitava a me di vedere se questa nucleo-albumina così ottenuta, se questa sostanza dimostratasi una aptina tossica, fosse o meno una aptina tossica specifica del bacillo del tifo.

Ed ho iniziato la ricerca studiando la sua maniera di azione di fronte ad alcuni sieri antitifosi, e precisamente di fronte al siero antitifico di Berna, gentilmente inviato a questo Laboratorio dal dott. Carini, ad un siero da me preparato immunizzando un coniglio con culture vive e virulente di bacillo del tifo, e ad un terzo siero di alto valore battericida da me con uno speciale processo, di cui altra volta terrò parola, allestito.

Di questi sieri rispettivamente ho inoculato soltanto a cavie di gm. 300 circa $^1/_{10}$, $^5/_{10}$ e cmc. 1 e 24 ore dopo, le stesse cavie sono state iniettate per la via

sottocutanea con cg. 2 di nucleo-albumina. Nessuna di queste cavie ha reagito alla iniezione, mentre in un controllo iniettato con la stessa quantità di nucleo-albumina ho visto la temperatura elevarsi da 38° C. prima dell'iniezione a 40°.5 sei ore dopo di essa. Egli vi ha dunque identità di effetti, da questo lato considerata la cosa, tra il comportamento della nucleo-albumina in esame di fronte a questi sieri certamente antitifosi, e il suo comportamento di fronte al siero dirò strettamente antinucleo-albuminico di cui ho avanti parlato, ciò che tenuto conto della legge di Behring relativa alla produzione dei sieri antitossici, tenuto conto di quello che la teoria delle catene laterali c'insegna, ci porta ad ammettere che data l'identità degli effetti e quindi l'identità della antitossina, identico dev'essere in ogni caso, sia che si tratti d'immunizzazione coi bacilli vivi, o d'immuuizzazione con questo prodotto batterico in quistione, il gruppo aptoforo che questi quattro sieri ha reso specifici.

Ma v'ha di più. Due conigli di circa due chilogrammi vengono iniettati nel cellulare sottocutaneo con mg. 5 ciascuno di nucleo-albumina sciolta in soluzione di carbonato sodico. Dopo sette giorni entrambi ricevono una seconda iniezione di cg. 1 di nucleo-albumina, e dopo otto giorni ne hanno una terza di cg. 2. Trascorsi 10 giorni da quest'ultima iniezione, fatto un piccolo salasso per la vena marginale dell'orecchio, viene saggiato in entrambi il potere agglutinante del siero e constato per uno un potere agglutinante limite di 1:300, per l'altro di 1:800. Subito dopo vengono iniettati nel sangue con brodo-cultura di tifo in proporzione dell'1 % del loro peso, assieme ad un controllo che ne riceve per la medesima via cmc. 0.75 %. Il controllo muore infra le 24 ore, i due conigli trattati, invece, sopravvivono.

La stessa esperienza ripetuta in altri due conigli, iniettando ad essi in un periodo di 12 giorni cg. 4 di nucleo-albumina sospesa in acqua e scaldata a 100°, ha dato un risultato perfettamente identico al precedente.

Ho insistito poi su queste esperienze di vaccinazione, e preso otto cavie le ho iniettate sottocute con soluzione di nucleo-albumina in carbonato sodico, in modo che due hanno ricevuto mg. 1 ciascuna di sostanza secca, due altre due milligrammi, e due 5 mg. Le altre due sono servite da controlli quando, otto giorni dopo che queste iniezioni sono state praticate, le cavie così trattate vennero tutte inoculate, i controlli compresi, con cmc. 0.50 % di brodo cultura di tifo, dose riconosciuta come sicuramente mortale. E il giorno appresso mentre trovo morte coi controlli le due cavie inettate con 1 mg. ciascuna di nucleo-albumina, restano invece in vita le quattro rimanenti.

Ora, tanto in questo, come nel caso precedente, si tratta di una vera immunità specifica a mezzo della nucleo-albumina conferita agli animali da esperimento, o siamo soltanto nei limiti di un semplice aumento di resistenza, di quella che Pfeiffer chiamava pseudo-immunità, e che da Issaeff in poi sappiamo può

esser conferita da alcune sostanze come il cloruro di sodio, l'urina, il brodo-peptone, ecc.?

Io devo dire di no. In primo luogo è noto, come queste tali sostanze più che un vero aumento generale dei poteri organici di resistenza dell'animale, conferiscono a questi solo un aumento dirò locale di resistenza, in quanto che esse inoculate 12-24 ore avanti nel cavo peritonale permettono poi, all'animale infettato per la medesima via, di resistere ad una dose di cultura che un altro animale della stessa specie non preventivamente trattato, non avrebbe tollerato. Ma questo non è il caso della nucleo-albumina la quale iniettata sotto-cute spiega il suo potere preventivo negli animali anche quando questi vengono infettati per la via del sangue o del peritoneo. Del resto, a questa piccola ragione teoretica ho potuto aggiungere delle prove sperimentali il cui valore non mi sembra possa mettersi in discussione.

Stabilita la dose minima letale di brodo-culture di 24 ore di un campione di bacillo del tifo, e di uno di b. coli, dose fissata su cavie infettate per la via intraperitonale, inoculo due cavie con $^2/_3$ della dose minima letale di tifo-cultura e due altre con $^2/_3$ della dose minima letale di coli-cultura. Quattro altre cavie servono da controllo: di esse due sono iniettate con una dose minima, e due altre con $^2/_3$ della dose minima letale rispettivamente di tifo e coli-cultura. Dopo 24 ore muoiono i controlli inoculati con la D. M. L.delle due culture e sopravvivono gli altri animali. Allora alle due cavie iniettate con $^2/_3$ della dose minima di tifo-cultura, e alle due altre inoculate con $^2/_3$ della dose minima di coli-cultura, si inietta ad ognuna sotto-cute cg. 2 di nucleo-albumina sciolta in soluzione di carbonato sodico, e si lasciano senza ulteriore trattamento i due controlli rimasti in vita. E il giorno appresso mentre vengono a morte le due prime cavie, restano invece in vita tutte le altre. Egli è evidente quindi, stando al fatto in sè, senza aver la preoccupazione di spiegarne il meccanismo, che mentre questa sostanza agisce in modo da completare l'azione letale insufficiente del bacillo del tifo, non ha invece influenza di sorta sul decorso di una infezione da b. coli, che se è per se stessa non mortale, tale rimane con o senza la aggiunta *in vivo* della nucleo-albumina.

Un'altra esperienza, poi, ho aggiunto a questa ora riferita, esperienza che nella ricerca in quistione ha un valore decisivo:

Quattro conigli, nel giro di 18 giorni, e in dosi progressivamente crescenti ripetute a vario intervallo di tempo, hanno ricevuto ognuno otto centigrammi di nucleo-albumina sottocute, e trascorsi otto giorni dalla ultima iniezione vengono iniettati in circolo due con il doppio della dose minima letale di tifo-cultura, e due altri con il doppio della dose minima di coli-cultura. Due controlli sono inoculati ciascuno con la semplice dose minima letale di tifo e di coli-cultura. E mentre questi controlli muoiono fra il secondo e il terzo giorno successivo all'infezione e con essi muoiono anche i due conigli trattati e infettati poi con b. coli,

sopravvivono invece gli altri due conigli, cosa che mi permette di affermare che lo stato immune conferito artificialmente agli animali da laboratorio adoperati, non è da ritenersi come un semplice rafforzamento della loro resistenza organica fondamentale, ma è invece da ritenersi come un vero stato immune specifico artificiale.

Ond'è che riassumendo si può dire che *la nucleo-albumina estratta dalle brodo-sangue-culture di b. del tifo è un'aptina perchè iniettata in circolo dà luogo alla produzione di antitossina; è un'aptina tossica perchè possiede un gruppo tossoforo labile al calore; ed è un'aptina tossica specifica del* b. del tifo *perchè iniettata negli animali conferisce ad essi una immunità specifica verso tale infezione.*

* * *

Convalidano, poi, questo concetto della specificità della nucleo-albumina tifica, alcune altre esperienze che ora vado a riferire e che sono poi quelle che hanno fatto sorgere nella mia mente l'idea che possa utilmente questa tale sostanza venire adoperata nella ancora deficiente diagnostica sperimentale del tifo addominale.

Ho già ricordato come inoculando una cavia con una dose per sè sola non mortale di tifo-cultura, e intervenendo il giorno appresso con la iniezione di 2 cg. di nucleo-albumina sottocute, la cavia in seguito a questa ulteriore iniezione viene a morte. Come e perchè ciò avvenga non mi è stato dato spiegare. Ammettere una semplice addizione fra gli effetti tossici della nucleo-albumina e i residui della infezione — chiamiamo così la complessa azione delle tossine del bacillo prodotte nell'organismo e non ancora totalmente eliminate, e dei bacilli che ai mezzi di lotta dell'organismo vivo non hanno ancora per intero ceduto il campo — non mi sembra assolutamente esatto.

Come ho già detto, se due cavie a parità di condizioni una infettata di tifo e l'altra di *b. coli*, che ancora sentono la conseguenza della infezione vinta sì ma non scomparsa, sottoposte ulteriormente e ugualmente alla debole azione tossica di due centigrammi di nucleo-albumina, se di queste due cavie dico in seguito a questa seconda iniezione, la prima muore per setticemia da tifo, e l'altra no, mi sembra che si debba di necessità ammettere una azione specifica qualunque di questa tale sostanza per cui la già debellata infezione, ripreso vigore, riesce ad uccidere l'animale. Ho pensato a quello che Marmoreck dice a proposito della maniera d'azione della tubercolina originaria impiegata a scopo diagnostico e cioè che essa eccita il bacillo a secernere una speciale sostanza tossica causa della elevazione febbrile successiva; ma il suo metodo, su questo concetto basato, di diagnostica rapida della tubercolosi eseguita con bacilli di cultura e liquidi organici sospetti sulla cavia, non ha avuto molta fortuna, che anzi qualcuno come il Merieux non esita a dichiararlo fallace ed ine-

satto. In tutti i modi, io ho cercato sperimentalmente di constatare se questo stimolo ad una iperproduzione di tossine ci fosse, ma non ho avuto dei risultati favorevoli a questa ipotesi. In due grossi tubi da saggio ho introdotto 18 cmc. di brodo-peptone, e quindi in ognuno di essi 2 cmc. di soluzione ½ % di carbonato sodico, aggiunsi quindi in un tubo 2 cg. di nucleo-albumina e dopo conveniente sterilizzazione ho innestato entrambi i tubi di cultura con lo stesso campione di tifo-bacillo. Dopo 48 ore di incubazione a 37° ho addizionato al saggio rimasto con soli 18 cmc. di liquido due centimetri cubici della stessa soluzione di nucleo-albumina aggiunta due giorni prima all'altro tubo di cultura, ed ho sterilizzato frazionatamente quindi entrambe due culture. Dosatane in seguito la tossicità servendomi al solito delle iniezioni intraperitoneali nelle cavie, non ho trovato fra le due culture una rimarchevole differenza di tossicità: le cavie inoculate con l'1 % di entrambe le culture sono sopravvissute, mentre sono ugualmente morte in 48 ore quelle inoculate con cmc. 1.50 %. Egli è quindi da ammettere che, almeno *in vitro*, la nucleo-albumina non stimola il bacillo vivo ad una più attiva produzione di tossina, tale da spiegarci l'esito letale delle iniezioni successive di tifo-cultura e nucleo-albumina sopra descritto. E lo stesso posso dire per riguardo ad un eventuale rinforzo della virulenza dei germi residuali sotto l'azione di questa sostanza, chè fatta l'autopsia e innesti in brodo della milza di una di queste cavie morte in seguito a questo duplice trattamento, partendo da un germe di virulenza nota, ho potuto constatare che la nuova cultura non aveva guadagnato in virulenza altro che quello che mostrava di avere ugualmente guadagnato il germe tratto dalla milza di una cavia inoculata parallelamente alla precedente soltanto con una dose mortale di tifo-cultura (D. M. L. delle culture orig. = 0.60 %, D. M. L. delle culture tratte dalle due cavie morte = 0.50 %).

In tutti i modi, sia quale si voglia questo meccanismo d'azione della nucleo-albumina, per ora quello che mi preme far notare è l'andamento della temperatura nelle cavie o nei conigli che al duplice trattamento della iniezione di tifo-cultura e nucleo-albumina vengono sottoposti.

A questo riguardo è però da premettere che bisogna sempre tener presente che l'esito in morte in seguito alla iniezione di nucleo-albumina in animali infettati 24 ore prima di tifo è subordinato alla quantità di cultura iniettata, la quale può anche ridursi in limiti tali per cui, la successiva iniezione di nucleo-albumina pur peggiorando le condizioni dell'animale in esperimento, non riesce però a vincerne totalmente l'organica resistenza; e l'animale sopravvive. Ora, nel primo caso e nel secondo seguendo accuratamente l'andamento della temperatura nell'animale in esperimento, si hanno delle oscillazioni che si mantengono di una costante differenza e relative all'esito che avrà l'esperienza nell'animale, e cioè nei casi in cui questo viene a morte, la temperatura, che 24 ore dopo la vinta infezione ha già raggiunto o quasi la normale, già dopo 2-4 ore dall'av-

venuta inoculazione di nucleo-albumina, si abbassa e continua sempre ad abbassarsi di più fino a raggiungere i limiti di una temperatura di collasso in mezzo alla quale interviene la morte. Nei casi invece in cui l'animale sopravvive, la temperatura, dopo le iniezioni di nucleo-albumina prima si abbassa al di sotto del normale, ma già alla 6ª-8ª ora ritorna al normale e continua il suo movimento ascensionale fino a raggiungere i 39-40 gradi, si mantiene in questo stato per una mezza giornata e poi si riabbassa per raggiungere la normale di 37,5-38 gradi a cui si ferma.

Riferisco a questo proposito due tipiche osservazioni che hanno un maggior valore perchè eseguite contemporaneamente su due cavie di uguale peso e inoculate entrambe con la medesima cultura:

	DATA	TEMPERATURA	GRADI
1ª Cavia. 28 luglio inoculazione con $\frac{2}{3}$ D.M.L. di tifocultura	29 luglio iniezione di 2 cg. di nucleo-albumina in carbonato sodico sottocute	Al momento della iniezione di nucleo-albumina	37. 5
		Dopo 2 ore	36. 4
		» 6 »	35
		» 8 »	34. 3
		» 11 » muore (setticemia da tifo).	—
2ª Cavia. 28 luglio inoculazione con $\frac{1}{4}$ D.M.L. di tifocultura	29 luglio iniezione di 2 cg. di nucleo-albumina in carbonato sodico sottocute	Al momento della iniezione di nucleo-albumina	38. 2
		Dopo 2 ore	37. 2
		» 6 »	36
		» 8 »	35. 8
		» 11 »	36. 4
		» 24 »	40. 1
		» 30 »	39. 3
		» 48 »	37. 5
		» 72 »	38
		Sopravvive.	—

Ora questa maniera di reagire alla iniezione di nucleo-albumina è del tutto particolare alle cavie infettate con culture di tifo.

Ho ripetuto la prova con cavie tubercolotiche (tubercolosi umana), con conigli affetti da tubercolosi bovina, su cavie sopravvissute a iniezioni di bacillo

piocianico, di bacillo della difterite, a iniezioni miste di tossina e antitossina difterica, a iniezioni di bacillo dissenterico (Kruse), di culture attenuate di carbonchio, di *b. coli*, di paratifo *A* (Brion-Kayser), di bacillo della peste e in tutti i casi ho visto questi animali reagire alle iniezioni di nucleo-albumina con una elevazione di temperatura da 38 a 40 gradi nella stessa maniera cioè delle cavie nuove. Una sola eccezione ho potuto constatare ed essa è pertinente al bacillo paratifo *B* (Schottmüller), col quale però, anche spingendo la dose di cultura fino a $^2/_3$ della minima mortale, invece di vedere abbassarsi la temperatura e intervenire in seguito a ciò la morte dell'animale, come per il tifo ho potuto constatare una leggera ipotermia che ha ceduto subito il posto ad una rimarchevole ipertermia nella maniera qui appresso segnata:

	DATA	TEMPERATURA	GRADI
Cavia il 15 ottobre inoculata con $\frac{2}{3}$ della D.M.L. di paratifo B (Schottmüller)	16 ottobre iniettata con 2 cg. di nucleo-albumina in carbonato sodico	Al momento della iniezione di nucleo-albumina.	38.2
		Dopo 2 ore	37.9
		» 6 »	37
		» 8 »	37.4
		» 24 »	40.3
		» 48 »	38.3

Ond'è che se a prima giunta potrebbe parer lecito avvicinare, dal punto di vista dell'influenza a determinare delle recidive di tifo negli animali infetti e salvatisi, la nucleo-albumina alle tossine di *b. coli* o di proteo a tale effetto riconosciute idonee dal Sanarelli, basterebbe anche da sola a distinguernela e ad assegnarle il suo posto di sostanza specifica, questa particolare reazione termica che si osserva nei casi in cui la nucleo-albumina agisce in cavie infette di tifo ed esclusivamente in esse.

Tutto questo si può osservare solo nel caso che si interviene con l'iniezione di nucleo-albumina 24 ore dopo che l'infezione è avvenuta e quando essa cioè, per quanto vinta, ha ancora i suoi rappresentanti, i suoi agenti patogeni specifici presenti nell'organismo dell'animale da esperimento. Che se invece si interviene quando al periodo della infezione è subentrato quello della acquisita immunità, questa caratteristica reazione termica non ha più luogo. E in questo caso vediamo che come l'azione del siero immune specifico ha la possibilità di annichilire gli effetti tossici della nucleo-albumina, così ugualmente lo stato im-

mune dall'animale acquisito in seguito alla superata infezione lo rende assolutamente insensibile alla sua azione fisiologicamente ipertermizzante; fatto questo importantissimo dal punto di vista pratico, come più avanti dirò, e importante ancora dal punto di vista teorico quando tale osservazione si mette accanto a quelle che vengo subito ad esporre.

Quattro cavie sono state iniettate 2 con l'1 % di brodo-cultura di bacillo del tifo adulta di 6 giorni e sterilizzata a 55°, le altre due con la stessa dose di cultura di tifo in brodo e sangue nelle stesse condizioni della precedente. Due altre cavie sono state inoculate con una dose non mortale di brodo-cultura di tifo viva; e trascorsi otto giorni da queste inoculazioni tutte vengono iniettate sotto-cute con 2 cg. di nucleo-albumina in carbonato sodico. La stessa quantità di nucleo-albmuina riceve una cavia nuova che viene tenuta come controllo. Prese le temperature rettali alla medesima ora si sono avuti i seguenti risulta:

		Al momento della iniezione	2 ore dopo	6 ore dopo	24 ore dopo
Brodo-cultura sterilizzata	1ª Cavia.	37,5	39	39	38. 7
	2ª »	38	39	41	39. 8
Cultura in brodo-sangue sterilizzata	3ª »	38	38	38. 3	37. 5
	4ª »	37. 7	38	37. 8	38
Brodo-cultura viva	5ª »	38. 4	38. 6	38	38
	6ª »	38. 2	38	37. 8	38. 2
Controllo	7ª »	38	39	41	40. 5

E' questo un risultato che conforta la premessa da cui sono partito nell'eseguire le ricerche che riferisco, e che già ho avuto varie altre volte occasione di sostenere, un risultato per cui si può ben dire da un lato che il bacillo del tifo coltivato in brodo o in brodo e sangue, dà luogo alla produzione di sostanze tossiche che se non sono differentissime certo devono non essere assolutamente identiche se gli animali con esse inoculati reagiscono in modo diverso alla iniezione di nucleo-albumina; e dall'altro lato il fatto che animali inoculati con culture vive e animali inoculati con culture uccise in brodo-sangue, mostrano ugualmente di non risentire danno di sorta dalla iniezione di nucleo-albumina, ci permette di credere che una grande affinità debba esistere fra i prodotti del meta-

bolismo batterico nell'organismo vivente, e quelli da esso prodotti in questo speciale terreno di nutrizione che è stato messo a disposizione del germe.

Questo per la parte teorica della cosa; per la parte pratica, poi, teniamo intanto presente la dimostrazione che fra le cavie sottoposte a svariate infezioni batteriche e ad esse sopravvissute solo quelle le quali hanno resistito ad una infezione da bacillo del tifo, e che hanno avuto il tempo di liberarsi completamente dalla infezione, non reagiscono alla iniezione di nucleo-albumina, mentre tutte le altre, al modo stesso che le cavie nuove in seguito a tale iniezione mostrano la cennata caratteristica elevazione di temperatura.

E su questo fatto ho fondato le mie ulteriori ricerche per vedere se nella diagnosi sperimentale della infezione tifica dell'uomo, questa nucleo-albumina potesse riescire di qualche utilità pratica.

A questo punto, però, mi è necessario dare un rapido sguardo allo stato delle nostre conoscenze su tale argomento, onde poter vedere quanto le pratiche che noi al riguardo seguiamo possano permettere a noi di credere alla possibilità di stabilire sperimentalmente la diagnosi di tifo nell'uomo con costanza, rapidità e sicurezza.

Naturalmente tralascio di occuparmi dei sintomi clinici della malattia, come il decorso febbrile, il tumore di milza, la roseola e degli altri di minori importanza, e passo subito alla diazoreazione di Ehrlich (1882) la quale se — come di ogni novità accade — suscitò in primo tempo entusiasmi e fiducia illimitata, tosto ci si accorse come non tutte le promesse da essa fatte potevano venire mantenute. Si vide difatti che essa mentre, come nel tifo, si può riscontrare anche nella pulmonite fibrinosa, nella tubercolosi miliare, nell'influenza, nella setticemia da streptococco, non è poi d'altra parte costante in tutti i casi autentici di tifo; e Wesener su 690 tifosi da lui osservati, recentemente scrive che ha potuto osservare la diazoreazione solo nell'85.2 % di essi.

Ma già pigliava valore la scoperta da Eberth (1880) fatta del bacillo del tifo, assodata poi da Gaffky, e nel 1885 vediamo Pfeiffer tentare di far la diagnosi del tifo addominale a mezzo della dimostrazione del bacillo specifico, che, data la maniera di concepire allora questa malattia infettiva come una malattia dell'intestino, venne ricercato nelle feci. L'esito però di questo tentativo non poteva essere che assai poco felice, chè se oggi ad onta dei progressi indiscutibili fatti dalla tecnica batteriologica arduo riesce l'isolamento del bacillo del tifo dalle feci dei tifosi (Hebert in 216 malati lo ha trovato solo nel 3 % dei casi) è da immaginarsi di quali grandi difficoltà doveva allora essere circondato questo tentativo di diagnosi sperimentale della malattia.

Più fortunato fu il tentativo di Neuhaus di isolare il bacillo dal sangue, ottenuto a mezzo di puntura sulle roseole; prima del quale però già Fraenkel e Simmonds nel 1885 su sei casi, isolarono tre volte dal sangue il bacillo specifico. Però gl'insuccessi non mancavano, e nel seguente anno giunse perfino il

Gaffky a negare la presenza nel sangue del bacillo del tifo. Naturalmente oggi, al lume delle nostre nuove cognizioni sul potere battericida dei sieri sia specifici che normali scorgiamo il perchè di questi insuccessi nella tecnica adoperata, ed è al miglioramento di questa tecnica che dobbiamo se a traverso gli studi di Bozzolo, di Holgt, di Giarrè e Comba, Teissier, Pasquale, Sabrazès e Hugon, ecc. si è potuto giungere ai risultati di Kühnau prima (seminando 10 cmc. di sangue in 50 di brodo su 41 casi ne ha 13 positivi) e di Castellani poi che nel 1899 comunicava all'Accademia medico-fisica fiorentina di aver potuto, in 3 casi di tifo, isolare tre volte il bacillo di Hebert, e un anno dopo, seminando 5 gocce di sangue in 300 cmc. di brodo, di aver potuto isolare tale germe 12 volte su 14 casi.

Dopo di lui lo stesso fecero Fine-Licht, Curschman, Neufeld, e nel 1900 Schottmüller facendo culture su piastre dal sangue in 50 casi ne ha 40 positivi. Nel 1902 Schottmüller ritorna sull'argomento, e a fine di poter permettere l'invio del sangue sospetto ad un laboratorio quando l'esame non si può far subito sul posto, mentre esclude assolutamente l'impiego del sangue defibrinato che per l'aumentato potere battericida può far fallire la ricerca, consiglia di raccogliere il sangue in un tubo contenente 20 cmc. della seguente soluzione: peptone gm. 5, zucchero d'uva gm. 50, acqua cmc. 100.

Ora, egli è indiscutibile che il mezzo più sicuro di diagnosi, nel caso in esame, sia proprio questo della ricerca del bacillo specifico nel sangue. Esso ha ancora il vantaggio di permettere la diagnosi nei primi giorni della malattia, quando ancora la siero-reazione a cui fra breve accennerò non si è ancora resa palese, cosa che risulta da una serie non breve di ricerche fra cui ricorderò i lavori di Courmont che dice trovarsi il bacillo nel sangue sin dall'inizio della malattia e quelli di Hewlet che vede più frequentemente positive le culture fatte tra il 4° e il 10° giorno, e fra i più recenti i lavori di Rolly, e quelli di Colby Rucker che hanno con tal mezzo fatto la diagnosi di tifo quando ancora la siero-reazione era negativa, analogamente a ciò che hanno osservato Busquet, Berri, Ruata. Siamo dunque venuti con la ricerca del bacillo specifico dal sangue, in possesso di un mezzo di diagnosi che, data la sicurezza dei risultati, la possibilità di poterlo con successo eseguire sin dai primi giorni della malattia, la quasi assoluta costanza con cui nei casi positivi di tifo si può essere certi di un positivo esame culturale, si può ben dire prezioso. Egli è però da osservare che se scientificamente il metodo nulla lascia a desiderare, praticamente però non può emettersi un analogo giudizio. L'aspirazione di 10-20 cmc. dalla vena di un ammalato è già per sè cosa di delicata esecuzione e che per il fastidio che si deve arrecare all'ammalato non è facile ottenere che ad essa tutti gli ammalati si prestino; è naturalmente, poi, necessario praticare l'esame in un laboratorio batteriologico e l'opera di un batteriologo riesce indispensabile; e infine — e non è questa la minore difficoltà — ottenuto dal sangue un bacillo in cultura pura bisogna identificarlo per tifo, ciò che ad onta dei progressi della tecnica e della batteriologia,

anzi proprio per i progressi di questa, dopo quanto sui paratifi ci hanno fatto conoscere Gwyn, Schottmüller, Brion-Kayser, ecc. può mettere anche il più provetto batteriologo in dubbiezze tali che solo uno studio protratto dei caratteri biologici del germe può risolvere, portando con ciò stesso ad emettere un giudizio diagnostico che, per quanto sicuro, diventa altrettanto inutile, perchè esso giunge o a guarigione avvenuta o quando il malato ha avuto tutto il tempo di morire.

Più utile invece a prima vista, per la prontezza della diagnosi e per la facilità dell'esecuzione, sarebbe il metodo della agglutinazione che da otto anni a questa parte, dalle prime comunicazioni cioè di Gruber e Widal gira, circondato da una certa fiducia, cliniche e laboratori. Il metodo è stato in vario tempo, variamente modificato, lo si esegue con culture vive in brodo, con culture in agar che si diluiscono nella diluizione del siero in prova (Pfeiffer), sulle culture in brodo uccise al calore o formalinizzate (Widal), sulle culture in brodo uccise con toluolo e centrifugate (Schottmüller), sottoponendo le prove di saggio al congelamento (Asakawa). Di recente (1903) si è ancora più semplificata la tecnica con l'impiego del « Tifo-diagnostico » di Ficker, del quale raccomandano l'impiego Meyer, Walter, ecc. Nella sua essenza però il metodo è sempre uno, si basa sul medesimo principio e con la siero-reazione di Widal naturalmente tutti i suoi derivati devono avere in comune i difetti, dai quali sin dal suo sorgere si è vista questa reazione non scevra. Così Wesener trova la siero-reazione positiva non solo nei casi di tifo, ma anche in casi di endocardite maligna, di influenza, di tubercolosi miliare, di streptococcemia; Lubowsky e Steinberg notano un potere agglutinante per il tifo da 1:80 in siero di malati affetti da otite da proteo e da stafilococco; Kundig nella clinica medica di Zurigo, in molti casi di ittero ne ha alcuni con reazione di Widal positiva. Inoltre è ormai certo che la reazione di Widal può mancare anche in quei casi in cui l'esame culturale del sangue ha dato un risultato positivo, così come hanno osservato Battignani, Memmi, ecc., e in ogni caso è d'ordinario con essa impossibile la diagnosi precoce della malattia, in quanto che si è ormai d'accordo nell'ammettere che la si comincia solo a notare per lo più verso il principio del 2° settenario (Calliot, Bensaude, Tomaselli, ecc.) ma che può anche presentarsi più tardi durante la malattia, o anche in pieno periodo di convalescenza.

Si aggiunga poi a questa triade già per sè importante di appunti al metodo, ciò che oggi conosciamo in rapporto alla « agglutinazione di gruppo » e alla eventualità che il siero in esame presenti il « fenomeno paradosso » e si vedrà come, tirate le somme, la siero-reazione che il Wesener ha anche trovato meno costante nei tifosi della stessa diazoreazione (75.1 % dei casi osservati), debba considerarsi come un mezzo di diagnosi incostante, non sempre fedele, e spesso bisognevole di altre prove collaterali di laboratorio perchè in base ad essa si possa sperimentalmente affermare la diagnosi di tifo.

Resterebbe infine a dire del fenomeno di Pfeiffer; ma esso, evidentissimo col vibrione del colera, non lo è altrettanto col bacillo del tifo, il quale per quanto a me, che da quattro anni bazzico con questo germe, consta, introdotto nel cavo peritoneale della cavia anche in presenza di un siero specifico corrispondente, al momento del prevelamento del liquido peritoneale per l'esame microscopico, o non lo si rinviene affatto, oppure lo si trova immobile, rigonfiato, ma mai disgregato in granuli in modo così caratteristico come per il vibrione del colera si vede accadere. Sarebbe poi sempre in ogni caso una di quelle prove che per l'assoluta necessità del Laboratorio male si prestano ad un largo impiego pratico. Cosicchè possiamo col Wesener varie volte ricordato dire, che ancora oggi la diagnosi di tifo è difficilissima, e non è per conseguenza un vano lavoro quello di indagare se oltre ai diversi mezzi d'indagine sinora impiegati, altri ve ne sono che possano accoppiare i vantaggi del sicuro esito, a quelli della ripadità e facilità di esecuzione.

Può a questo scopo servire la nucleo-albumina di cui in queste precedenti pagine mi sono occupato?

Fondandomi sulla osservazione che fra le cavie sopravvissute a svariate infezioni anche causate da germi che col tifo hanno intimi rapporti di affinità, solo quelle che hanno subita una infezione tifica, o che contro il germe relativo sono state rese in altro modo immuni, mostrano di non risentire della azione ipertermizzante della nucleo-albumina; tenendo conto ancora che per il rene con i prodotti tossici del ricambio dell'organismo vivo vengono, a difesa di questo, eliminati nei casi di malattie infettive una certa quantità e forse la maggiore quantità dei prodotti tossici del batterio infettante; ho studiato la maniera di comportarsi della temperatura, di animali iniettati con urine di individui sani e malati, di fronte ad una successiva iniezione di nucleo-albumina.

A questo scopo, disinfettato accuratamente il meato urinario, esclusa l'urina di primo getto, raccolgo il resto in tubi sterili, e di essa in cavie di circa gm. 300 inietto sottocute 2-4-6 cmc. Faccio l'iniezione di dosi così crescenti di urina a fine di evitare che, data la incostanza e spesso la elevazione del coefficiente urotossico nelle diverse forme cliniche morbose, morta la cavia inoculata per intossicazione urinosa, non venisse per ciò stesso ad andare perduto l'esperimento, ed aspetto quindi che le cavie inoculate e sopravvissute ripiglino la loro temperatura normale abbassatasi in primo tempo sotto l'azione dei veleni ipotermizzanti dell'urina e in ogni caso non meno di tre giorni. A questo punto inietto sottocute a ciascuna cavia 2 cg. di nucleo-albumina, sciolta in soluzione 0,5 % di carbonato sodico e, al solito, piglio la temperatura retale delle cavie, tra le 2 e le 24 ore successive a questa iniezione. Così operando ho potuto osservare quanto segue:

Num. d'ordine	Qualità dell'urina	Temperatura			*Osservazioni*
		Cavia con 2 cmc.	Cavia con 4 cmc.	Cavia con 6 cmc.	
1	Urine di uomo sano. . . .	37. 5 39 40 39. 5	38. 2 39 39. 5 39	38 39. 7 40 40	
2	Id.	38 40 41 39	37. 8 39. 2 40. 2 39. 4	38. 2 39. 5 40 39	
3	Urine di tifoso al secondo settenario.	38 38 38. 5 37. 2	37. 8 38. 1 38 38	.. ..	Reazione di Widal positiva (1 : 100).
4	Urine di tifoso alla fine del primo settenario.	37. 5 38 37 9 37	38 38 38. 2 38	.. ..	Reazione di Widal positiva.
5	Urine di tifoso in 12ª giornata.	38 38. 2 37. 5 38	37. 9 38 38 37. 5	38. 1 38 38 37. 7	
6	Urine di tifoso al terzo settenario.	37. 6 38 38 37. 8	38 38 38. 3 37. 9	.. ..	Reazione di Widal positiva.
7	Urine di tifoso guarito e lievemente recidivato.	37. 2 38 38. 1 38	37. 5 38. 5 38 38	.. ..	Reazione di Widal positiva. Inizio della febbre il 2 settembre; caduta della febbre il 29. Recidiva il 1° ottobre; al 5 ottobre giorno in cui si prende l'urina temp. serotina 37. 3.
8	Urine di tifoso alla fine del terzo settenario.	38 38. 8 38. 5 38. 2	37. 5 38 38 38. 2	.. ..	Reazione di Widal negativa. Da un ascesso al braccio ho isolato però il bacillo di Eberth.
9	Urine di malarico (terzana mite).	37 39 39. 5 39	37. 4 39. 6 40 39. 1	38. 1 40 40 39. 4	
10	Urine di malarico (quartana)	37 40 40 40	37. 9 40. 1 40 39. 2	.. ..	

Num. d'ordine	Qualità dell'urina	Temperatura			Osservazioni
		Cavia con 2 cmc.	Cavia con 4 cmc.	Cavia con 6 cmc.	
11	Urine di malato con tubercolosi miliare.	38 39. 5 39. 5 39	37. 4 39. 2 39 39	.. ..	
12	Urine di carbonchioso (quinta giornata.	37. 5 39. 5 39. 5 39	38 39. 7 40 38. 9	37. 7 39. 6 39. 9 39	Pustola maligna escissa al termocauterio; sull'escara è stato posto sublimato in sostanza. Urine albuminuriche. Al momento della presa dell'urina il malato è sfebbrato.

N. B. — La prima cifra di ogni esperimento indica la temperatura rettale della cavia al momento della iniezione di nucleo albumina; le altre successivamente le temperature prese dopo 2, 4, 24 ore..

Ora, io non voglio trarre da queste poche osservazioni delle conclusioni generali; per ragioni di ufficio io sto troppo lontano sia dall'esercizio professionale come dalle cliniche, ed è stata gran fortuna se per la gentilezza dei colleghi Nicoletti, Dominici, Weis — astrazion fatta dal caso n° 8 da me personalmente osservato — ho potuto avere il materiale su cui esperimentare. Ma mi pare però che un buon principio diano queste osservazioni preliminari per dire che può la reazione termica la quale si ha nelle cavie inoculate prima con l'urina dell'ammalato in esame e poi con questa nucleo-albumina, servire utilmente a scopo diagnostico, in quanto che pare che la notevole elevazione della temperatura la quale si osserva nelle cavie iniettate con urina di uomini sani o malati di malattie differenti dal tifo, non si verifica invece in quelle cavie che sono state iniettate con urina di tifosi, che si trovano al primo o al secondo settenario della malattia.

Un ostacolo a che questi risultati possano aversi, non è poi da esser ritenuta la presenza eventuale del bacillo del tifo nelle urine. Già in primo luogo è a dire che da recenti ricerche di Cumbo e Stefanelli, e da altre ancor'esse recentissime di Hebert tale presenza si limita al 18.30 % dei casi; ma se anche il bacillo del tifo si trovasse costantemente nelle urine di tutti i tifosi, un tale fatto non che ostacolare o rendere vano il metodo suggerito, potrebbe invece — dato quanto ho potuto sperimentalmente osservare — rendere i risultati del metodo stesso più probatori e dimostrativi.

III.

OSPEDALE DI S. GIOVANNI LATERANO IN ROMA
Reparto del prof. U. ARCANGELI

Il sangue nell'osteomalacia

per il dott. NICOLA PENDE, medico degli ospedali.

L'importanza d'uno studio ematologico sull'osteomalacia appare subito notevole per un duplice ordine di considerazioni: cioè, da una parte, per l'esistenza, in questa affezione, di alterazioni a carico del midollo osseo, il che deve far pensare a possibili modificazioni anche nella morfologia del sangue; da un'altra parte, per il fatto che la dottrina patogenetica dell'osteomalacia, la quale fino ad oggi ha riscosso il massimo favore, e che fa di tale processo morboso una discrasia acida, invoca, come suo principale sostegno, la diminuzione del grado d'alcalinità del sangue, per eccessiva formazione di acido lattico.

Nondimeno le ricerche ematologiche sull'osteomalacia hanno finora ricevuto uno sviluppo assai scarso, e pertanto non hanno dato risultati concordi: il che dipende, a mio credere, un po' dalla difficoltà, in cui si sono trovati gli autori, di far oggetto di studio un numero sufficiente di casi, necessario per poter trarre delle conclusioni generali; un po' anche dalla incertezza che spesso presenta la diagnosi dell'osteomalacia all'inizio, per cui le ricerche hanno finora preso di mira, per lo più, degli stadi avanzati del male. Io mi sono indotto a intraprendere il presente lavoro, essendomi trovato nella favorevole condizione di poter mettere a profitto un largo materiale di studio, costituito dalle osteomalaciche che vengono, ogni anno, in numero discreto, accolte nel nostro ospedale Laterano, massime da quando il mio maestro, prof. U. Arcangeli, si è dato, con vero amore, allo studio etiologico e terapeutico di questa affezione. I casi, da me scelti, sono stati pertanto tutti lungamente studiati dal punto di vista clinico: in tal modo, oltre a poter eseguire le mie ricerche su casi non dubbi di osteomalacia, e in diversi periodi della medesima, ho potuto anche seguire le modificazioni che le proprietà del sangue subivano sotto l'influenza dei mezzi di cura da noi adoperati.

Prima di passare all'esposizione dei metodi di ricerca e dei risultati, darò un rapido sguardo a quello che finora è stato fatto su questo argomento.

Fino a pochi anni fa, gli autori si erano limitati allo studio delle modificazioni chimiche del sangue, e precisamente alla ricerca dell'acido lattico e del

grado d'alcalinità. È noto che l'acido lattico è stato più volte riscontrato nelle ossa e nelle urine osteomalaciche, e in base a questo reperto si è sostenuto essere tale acido la vera materia *peccans* dell'osteomalacia. Generato in eccesso nell'organismo, per un disturbo nutritivo generale, esso andrebbe ad accumularsi nel midollo osseo, sottraendo alle ossa i sali di calce (Bouchard). Lascio da parte le obbiezioni numerose che possono farsi a questa dottrina: basterà accennare che nessuno crede più oggidì che il rammollimento delle ossa, nell'osteomalacia, sia dovuto, almeno in ogni caso, all'acido lattico. Frattanto i sostenitori della dottrina dell'abnorme formazione di acidi continuano ad appoggiarsi sulla diminuzione del grado d'alcalinità del sangue: ora neppure le ricerche su questo punto hanno dato risultati concordi.

L'alcalinità del sangue nell'osteomalacia è stata riscontrata abbassata da von Jacksch (1), Renzi (2), Fehling (3), Winckel (4), Eisenhart (5), mentre ricerche più recenti hanno dimostrato che l'alcalinità può essere anche normale, (Fehling, von Limbeck (6), e con quest'ultime concordano, come vedremo, i nostri risultati, che si riferiscono a un numero più esteso di casi.

Quanto alle ricerche morfologiche sul sangue osteomalacico, esse sono assai incomplete, non ostante che, in tutti i casi di osteomalacia studiati dal punto di vista anatomo-patologico, siano state trovate alterazioni notevoli a carico dell'organo ematopoietico per eccellenza, il midollo osseo. Eisenhart (loco cit.), in una osteomalacica che era a metà circa della gravidanza, riscontrò un numero di eritrociti quasi normale, mentre l'emoglobina, determinata coll'emoglobinometro di Gowers, era alquanto diminuita. Rieder (7), in un'osteomalacica di 25 anni, contò 3,792,000 eritrociti e 5600 leucociti, di cui 59.9 % polinucleari, 37.4 % mononucleari, e 3.6 % eosinofili. Neusser (8) mise pel primo in rilievo la presenza d'eosinofilia nel sangue osteomalacico, e il possibile reperto di mielociti: egli distingue due forme della malattia, secondo che esistono nel sangue eosinofili in eccesso o mielociti. Ricerche ulteriori però non hanno giustificato questa distinzione. Così Sternberg (9), in due casi d'osteomalacia non trovò nè eosinofilia, nè mielocitemia. Tchistowitsch (10), in una osteomalacica gravida al 4° mese, trovò gli eosinofili, in alcune numerazioni, assai scarsi, in altre raggiungenti un massimo del 3.7 %: non mai mielociti: invece notò un aumento rilevante di linfociti, con diminuzione dei mononucleari e dei polinucleari neutrofili. Il numero delle emazie era press'a poco normale, solo il loro valore emoglobinico era alquanto diminuito. L'aumento dei linfociti è stato anche ammesso da Ritschie (11). Quanto al numero dei leucociti si ammette in genere che esso è variabilissimo, ora inferiore, ora leggermente superiore alla norma (Bezançon et Labbé) (12). Le ricerche più recenti sono del Caporali (13), il quale, in 42 casi di osteomalacia, ha notato diminuzione degli eritrociti, leucocitosi, aumento dei mononucleari con diminuzione di linfociti, presenza possibile di mielociti, e soprattutto eosinofilia, che in un caso giungeva al 15 %.

E veniamo ora alle nostre ricerche. Esse si riferiscono a 10 casi di osteomalacia, seguiti tutti per lungo periodo di tempo, e comprendenti delle forme lievissime e appena iniziali, e delle forme estremamente gravi, di cui una, in

una ragazza vergine, con esito letale. Sebbene si siano offerti alla nostra osservazione parecchi casi di osteomalacia in donne gravide e in donne che avevano partorito da poco, pure noi abbiamo evitato, nello studio del sangue, l'influenza, ancora tanto poco nota, sulla crasi sanguigna, della gravidanza e del puerperio, circostanza di cui si è tenuto assai poco conto dagli autori precedenti. Abbiamo studiato in ogni singolo caso: la densità del sangue, il grado d'alcalinità, la restenza degli eritrociti alle soluzioni clorurosodiche, il numero degli eritrociti per mm^3, la quantità dell'emoglobina, il numero dei leucociti per mm^3, la formula leucocitaria, il processo di coagulazione del sangue esaminato al microscopio: in due casi abbiamo potuto anche studiare il punto crioscopico. Una prima analisi del sangue era fatta qualche giorno dopo l'ingresso della malata nell'ospedale e prima che essa fosse stata sottoposta alla cura. Questa ha consistito, in tutti i casi, in somministrazione di olio di fegato fosforato (2-5 mmgr. di fosforo al giorno), prolungata per parecchi mesi: in alcuni casi le inferme sono state sottoposte a cloroformizzazioni anche ripetute. Una seconda analisi del sangue era eseguita dopo qualche tempo dalla cura.

Prima di esporre ora i risultati, credo opportuno accennare, in poche parole, ai metodi di ricerca. Per la determinazione della densità del sangue, non potendo disporre d'una bilancia di precisione necessaria per l'applicazione del metodo di Schmaltz, mi sono servito del metodo di Hammerschlag, e perchè i miei risultati avessero valore, date le inesattezze del metodo stesso, ho fatto precedere, a scopo di controllo, una serie di determinazioni densimetriche sul sangue di donne normali, di varia età: secondo i risultati ottenuti, la densità del sangue, nella donna normale, e col metodo di Hammerschlag, oscilla intorno a 1055-1058: di tale cifra media mi sono servito come termine di paragone. La ricerca del grado d'alcalinità del sangue presentava ancora maggiori difficoltà, essendo note le obbiezioni rivolte ai processi di determinazione dell'alcalinità fondati sulla neutralizzazione d'una determinata quantità di sangue con una determinata quantità di una soluzione acida titolata: per cui autori recenti hanno proposto un nuovo metodo, quello della forza elettromotrice (E. Tedeschi) (14), metodo che evidentemente non può con facilità entrare nella pratica clinica. Mi son tenuto pertanto al metodo di Landois-von Jacksch, eseguendo, anche per queste ricerche sull'alcalinità, delle determinazioni di controllo su donne normali: in queste il grado d'alcalinità ha oscillato intorno a 0.32-0.28 % d'idrato sodico, cifra che si accorda colla media normale data dalla maggioranza degli ematologi. Per lo studio della resistenza degli eritrociti, ho trovato molto utile il processo recentemente adoperato dal mio amico e collega, dott. A. Piperno (15), il quale è una felice semplificazione del metodo del Viola. Per lo studio microscopico del processo di coagulazione, son ricorso al metodo della *cellule à rigole*, secondo i dati di Hayem, osservando al microscopio il momento e il modo di apparire e disporsi del reticolo di fibrina. Per la ricerca del punto crioscopico, nei due soli casi in cui abbiamo potuto eseguirla, ci siamo serviti dell'apparecchio di Beckmann, estraendo il sangue direttamente da una vena.

Sugli altri particolari di tecnica non mi diffondo, essendo quelli stessi co-

munemente usati nelle ricerche morfologiche sul sangue. Solo voglio richiamare l'attenzione su di una possibile causa d'errore, che noi abbiamo voluto evitare nello studio della quistione dell'eosinofilia nel sangue osteomalacico. È nota l'eosinofilia da elminti intestinali, ed è nota pure la frequenza di questi parassiti nelle contadine, che costituiscono il maggior numero di osteomalaciche che vengono accolte nei nostri ospedali. Noi abbiamo sempre somministrato, a queste malate, un antielmintico, e spesso abbiamo potuto così notare, che un'eosinofilia anche discreta (perfino del 10 °/₀) constatata prima della somministrazione del detto rimedio, spariva rapidamente, insieme coll'emissione d'una buona quantità d'ascaridi nelle feci. Un'altra causa di errore, sempre nell'apprezzamento del numero degli eosinofili, è data dal fatto che le osteomalaciche, quando vengono all'ospedale, hanno già fatto spesso lunghe cure iodiche, interpretando i propri dolori ossei come di natura reumatica: ora ho potuto persuadermi che, non di rado, le cure iodiche protratte inducono una certa eosinofilia nel sangue.

Dopo queste premesse passo all'esposizione dei risultati, non potendo fare precedere, in questa breve nota riassuntiva, la storia clinica e l'esame obbiettivo dei singoli casi, come sarebbe necessario, perchè potessero meglio valutarsi i reperti ematologici, conoscendosi le condizioni in cui essi vennero rilevati.

La densità del sangue, in quasi tutti i casi di osteomalacia, è più o meno notevolmente abbassata, e questo abbassamento non è proporzionale al lieve grado di anemia che, come vedremo, spesso si accompagna, essendo maggiore di quanto nol comporti la diminuzione dell'emoglobina: è quindi probabile che lo abbassamento della densità stia in rapporto con altre modificazioni chimiche del sangue osteomalacico, che ci sfuggono completamente. Quanto all'alcalinità, noi possiamo affermare che essa, nell'osteomalacia, non è affatto diminuita, che è per lo meno normale, e in alcuni casi è anzi aumentata. Solo in una osservazione, relativa a una malata giunta ad uno stato assai grave, e terminata colla morte, l'alcalinità era discesa a 0. 20 %, il che certamente si deve attribuire alla cachessia profonda in cui trovavasi l'inferma. Che diviene, stando ai nostri risultati, la dottrina della discrasia acida, fondata sulla diminuzione dell'emoalcalinità?

Noi crediamo che i risultati opposti ai nostri, avuti da altri autori passati, debbano spiegarsi, non forse per errore di metodo usato nella ricerca, bensì per il fatto, che i casi di osteomalacia esaminati erano probabilmente giunti ad un periodo abbastanza avanzato, per produrre almeno uno stato di notevole anemia nelle inferme. Ora è noto come nelle anemie in genere l'alcalinità del sangue si abbassa. Eppure in alcune nostre osservazioni, in cui l'alcalinità era piuttosto forte (0. 36 %), l'esame del sangue rivelava un leggiero grado d'ipoglobulia rossa, con diminuzione dell'emoglobina: in un caso l'alcalinità ha segnato 0. 34 %, non ostante un notevole grado d'anemia (Hgb. = 45, eritroc. 3,572,000).

Dunque non v'è dubbio che, mentre in alcuni casi d'osteomalacia l'alcalinità resta normale, in altri essa mostra una reale tendenza all'aumento. La dottrina patogenica dell'osteomalacia, fondata sulla diminuzione dell'emoalcalinità per eccessiva formazione di acidi, stando alle nostre ricerche, non può ritenersi poggiata su basi sicure.

Lo studio della resistenza globulare nell'osteomalacia dimostra un fatto interessante, cioè l'aumento degli eritrociti a resistenza massima. Mentre nel sangue umano normale, stando agli studi del Piperno, esistono su 1000 emazie circa 3 resistenti alla soluzione 0. 32 % di Na Cl (Rapp. R. = 3 : 1000), nelle nostre malate tale rapporto è, quasi sempre, più o meno notevolmente aumentato. Quanto alla resistenza media, essa è in alcuni casi satellite della massima, in altri normale. La resistenza minima è diminuita in 5 casi, in 3 normale, in 2 aumentata. La spiegazione dell'aumento della resistenza massima nel sangue osteomalacico è complessa: può darsi che tale aumento sia, in parte, l'espressione di uno stato irritativo del midollo osseo, per cui entrano in circolo un maggior numero di eritrociti giovani, più resistenti, secondo il Viola; ma può pure pensarsi all'esistenza nell'osteomalacia di sostanze emoanatonistiche, ad azione elettiva sui globuli a resistenza massima; infine deve tenersi conto anche della stasi sanguigna periferica, dovuta alla ematosi polmonare insufficiente per le deformazioni toraciche spesso esistenti nelle inferme; ora è noto che la resistenza del sangue aumenta in tutte quelle condizioni circolatorie che inducono una deficienza della ossigenazione sanguigna.

E veniamo alle proprietà morfologiche del sangue. Il numero degli eritrociti è stato riscontrato ora normale, ora più o meno diminuito, ora maggiore della norma. L'ipergobulia può attribuirsi, in alcuni casi, all'irritazione emopoietica del midollo osseo, in altri alla stasi sanguigna periferica. Nel maggior numero delle osservazioni il valore globulare scende al di sotto dell'unità. In ciò ci troviamo d'accordo colle suaccennate ricerche di Tchistowitch, secondo cui le emazie nell'osteomalacia ricordano quelle che si trovano in un lieve grado di clorosi. Il numero dei leucociti, secondo i nostri risultati, non è mai aumentato: l'osteomalacia non si accompagna dunque a iperleucocitosi: si nota al contrario una certa tendenza alla leucopenia. Per quanto riguarda l'equilibrio leucocitario non è dubbio che, in parecchi casi d'osteomalacia, si osserva un certo aumento dei leucociti eosinofili; ma questo aumento è quasi sempre lieve, oscilla dal 4 al 5 %, e in un solo caso raggiunse l'11 %: quanto alla frequenza, noi abbiamo riscontrato tale eosinofilia in circa il 50 % dei casi: negli altri gli eosinofili o sono normali (1-3 %) o mancano del tutto. Le ragioni di questo vario comportamento, che spiega i risultati contraddittori degli autori, devono ricercarsi, secondo noi, probabilmente nel fatto che il midollo osseo, il quale è l'organo formatore principale di questa varietà di leucociti, può reagire diversamente, nell'osteomalacia, a seconda dei casi, in rapporto forse al diverso grado di gravità e allo stadio più o meno avanzato del male, a cui devono corrispondere alterazioni diverse a carico del midollo osseo. Non possiamo confermare l'aumento di linfociti, trovato da Tchistowitch e Ritchie: i linfociti sono piuttosto diminuiti. Invece abbiamo notato una prevalenza dei grossi leucociti mononucleari, e specialmente, in parecchi casi, delle così dette *forme di transizione* di Erhlich. In un sol caso, il più grave da noi osservato, e terminato colla morte, noi abbiamo riscontrato nel sangue un numero notevole di mielociti: dobbiamo quindi ritenere la presenza di mielociti come assai rara nel sangue osteomalacico. È notevole che in questo

caso mancavano assolutamente i leucociti eosinofili, il che si accorda perfettamente con una osservazione del Neusser, il quale, in un caso grave d'osteomalacia, non trovò eosinofili, ma mielociti. Non crediamo però giustificata la distinzione che il Neusser fa di due categorie d'osteomalacia, l'una caratterizzata dalla eosinofilia, l'altra dalla mielocitemia: sono infatti tutt'altro che rari i casi in cui non si trovano nel sangue nè eosinofili nè mielociti, come già avevano fatto notare altri autori (Sternberg, Tchistowitch). Il potere coagulante del sangue e il punto crioscopico non hanno mai presentato nulla d'anormale.

Poche parole ancora sull'influenza della cura: in quasi tutte le nostre malate la cura fosforica prolungata ha prodotto, insieme colla diminuzione dei sintomi osteomalacici, un notevole miglioramento nella crasi sanguigna, rivelato dall'aumento del peso specifico e del valore globulare, dalla diminuzione dei globuli di resistenza massima, dall'approssimarsi al normale della resistenza minima. Più indecisa è l'azione della cura sull'equilibrio leucocitario, le cui variazioni sembrano resistere più a lungo all'influenza del rimedio.

Prima di concludere possiamo domandarci: quale importanza può avere per la diagnosi e per la prognosi dell'osteomalacia l'esame del sangue? Quanto alla diagnosi, è evidente che questo potrà avvantaggiarsi dell'esame del sangue, solo nei casi in cui questo darà risultati positivi, ed allora i dati più importanti saranno forniti dalla presenza di eosinofilia, o di mielocitemia, senza iperleucocitosi, e con aumento degli eritrociti a resistenza massima. Noi abbiamo potuto utilizzare l'esame del sangue, in un caso, per la diagnosi differenziale dell'osteomalacia dal morbo di Paget. Maggiore importanza crediamo possa avere l'esame del sangue per la prognosi: secondo la nostra esperienza, questa deve farsi molto riservata, se nel sangue esistono mielociti e mancano affatto gli eosinofili, se esiste iperglobulia da stasi periferica, e se l'alcalinità mostra una certa tendenza ad abbassarsi.

Nel chiudere il presente lavoro, mi è grato rendere grazie al prof. U. Arcangeli e al prof. A. Bignami, che mi furono larghi di consigli durante le mie ricerche.

BIBLIOGRAFIA.

1. v. Jacksch. *Ueber die Alkalescenz des Blutes bei Krankheiten.* Zeitschr. f. klin. Med., 1887, Bd. 13, S. 350.
2. Renzi. *Chemische Reaction des Blutes.* Virch. Arch., Bd. 102.
3. Fehling. *Ueber Wesen u. Behandlung der Osteomalacie.* Centralbl. f. Gynäkolog., 1890, Beilage. S. 8.
4. Winckel. *Klinisch. Beobachtung. zur Dystokie.* Festschrift, 1882.
5. Eisenhart. *Beitrage zur Aetiologie d. puerper. Osteomalacie.* Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 49, 1892, S. 156.
6. v. Limbeck. *Grundriss einer klin. Pathol. des Blutes.* Jena, 1892, S. 58.
7. Rieder. *Beiträge zur Kenntniss der Leucocytose.* Leipzig, 1892.
8. Neusser. *Klinisch-hämatologische Mittheilungen.* Wiener klin. Wochenschr., 1892. N. 3, S. 41.

9. STERNBERG. *Ueber Diagnose u. Therapie der Osteomalacie.* Zeitschr. f. klin. Medicin., Bd. 22, 1893, S. 265.
10. TCHISTOWITSCH. *Ueber die neue Osteomalacie - Theorie des Dr. Petrone - Morphologische Blutveränderungen bei einer Osteomalacie-Kranken.* Berlin. klin. Wochenschr., N. 38, 1893, p. 918.
11. RITCHIE. Edinb. med. Journ., 1896, T. 42, p. 208.
12. BEZANÇON et LABBÉ. *Traité d'hématologie,* 1904, p. 635.
13. CAPORALI. Comunicaz. al XIV Congr. di medic. int., tenuto a Roma dal 24 al 27 ott. 1904.
14. TEDESCHI. Comunicaz. al XIV Congr. internaz. di medic. int. Roma, 24-27 ottobre 1904.
15. PIPERNO. *Contributo allo studio della resistenza dei globuli rossi del sangue alle soluzioni clorurosodiche ipoisotoniche.* Policlin., Vol. XI., M. 1904.

IV.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA
diretto dal prof. A. RIVA

GABINETTO DI CHIMICA E MICROSCOPIA CLINICA (prof. A. ZOJA)

Sul valore diagnostico della inoscopia

per il dott. ALBERTO ZIVERI, assistente nell'ospedale maggiore.

Il metodo inoscopico per la ricerca dei bacilli tubercolari non rimonta che a due anni fa; cioè da quando Jossuet da un lato e Besançon, Griffon e Philibert dall'altro, esposero i loro metodi alla Società medica degli ospedali e alla Società di biologia di Parigi (9 gennaio e 10 gennaio 1903).

Parecchi osservatori in questi due anni usarono dei metodi suesposti e i risultati furono i più disparati; a quelli più che probativi degli autori su nominati, di Tuffier, di Braillon e Jossuet, di M. Béclère, si opposero i risultati poco incoraggianti di E. Körmoczi e K. Jassinger (su 14 casi, 4 positivi e 1 dubbio), di Gargàno e Nesti (su 10 casi uno solo positivo).

Più recentemente B. Bonardi (*Gazz. ospedali e delle Cliniche*, n. 88, 1904) senza raggiungere i risultati degli autori che proposero il metodo, ottenne una media di positività più alta (35 per cento) di quella degli ultimi autori nominati. Introdusse alcune modificazioni al comune metodo di Jossuet che sono riferite nel suo lavoro, cioè la triturazione con le forbici dei fiocchi fibrinosi e il loro pestamento nel mortaio con successivo passaggio in setaccio finissimo. Il Bonardi sostituì poi al liquido di Ziehl, quello di Tarchetti per decolorare i preparati.

Le sue osservazioni si riassumono nel seguente specchietto che riporto integralmente:

DIAGNOSI CLINICA	Esito inoscopico			Totale dei casi osservati
	positivo	dubbio	negativo	
Pleurite essudativa (clinicamente primitiva)	4	..	4	8
Pleurite e broncoalveolite specifica (clinicamente secondaria)	1	..	1	2
Pleurite purulenta e broncoalveolite	1	..	..	1
Broncoalveolite specifica con broncorragia notevole	1	..	..	1
Localizzazioni tubercolari multiple	..	..	1	1
Pleuropolmonite-pericardite	..	..	2	2
Poliorromenite	..	..	5	5

L'osservatore così conclude: « Il metodo della inoscopia ha un certo valore clinico che attualmente è prematuro precisare, e l'inoscopia è destinata a rimanere fra le ricerche di laboratorio come mezzo prezioso di diagnosi precoce della tubercolosi in buona compagnia con la tubercolina di Koch e con la inoculazione negli animali ricettivi col metodo di Arloing e Courmont ».

Ho voluto controllare io pure esaminando accuratamente gli essudati delle cavità pleuriche e addominali, i dati discordi degli osservatori. Innanzi tutto volli accertarmi se il succo gastrico artificiale proposto dallo Jossuet stando a contatto per lungo tempo con bacilli tubercolari li alteri sì da modificare il loro peculiare modo di comportarsi coi metodi di colorazione: a tal uopo portai a contatto del detto succo sputi contenenti bacilli, opportunamente pestati e sminuzzati, dopo otto giorni esaminato il sedimento polverulento, diede preparati con bacilli visibilissimi.

Al metodo Tarchetti preferii ancora il solito Ziehl che mi diede preparati più netti. Lasciai i coaguli fibrinosi anzichè tre ore, per un tempo variabile dalle 6 alle 12 ore nel succo gastrico di Jossuet: quando i coaguli erano un poco grossi venivano preventivamente tagliuzzati finamente con forbici sterili.

I preparati così si allestivano col centrifugato, senza alcun bisogno di preventivo filtramento in setaccio, tanto più che qualora anche fossero rimasti piccolissimi fiocchetti fibrinosi, il distendimento praticato mercè ripetuti striscia-

menti fra due portoggetti, li avrebbe scomposti. In fatti si ottennero sempre strati uniformi.

Esaminai così 14 liquidi essudati provenienti da malati ricoverati nelle corsie dell'Ospedale e nelle sale della Clinica medica: i risultati li riassumo nella seguente tabella:

Numero di letto	Nome e cognome	Diagnosi medica	Risultato inoscopico	Diagnosi anatomica eventuale
610	A... G... . . .	pleuropolmonite. . . .	negativo	pleuropolmonite.
208	C... I...	pleurite (primitiva) . .	id.	
103	G... A... . . .	ascite da cirrosi epatica	id.	
11	B... R... . . .	pleurite (primitiva) . .	id.	
76	D... T... E... . .	pleurite (primitiva) . .	id	
245	R... A... . . .	peritonite	id.	
20	C... E...	pleurite (primitiva) . .	id.	
8 Clin. med.	G... A... . . .	pleurite - tubercolosi miliare	positivo	pleurite polisaccata – tubercolosi miliare diffusa.
30 Clin. med.	V... M... . . .	pleurite (primitiva) . .	negativo	
208	M... A... . . .	peritonite tubercolare .	positivo	
123	L... G... . . .	pleurite (primitiva) . .	negativo	
25 Clin. med.	D... P... D... . .	polisierosite	positivo (liquido peritoneale)	
62	B... P... . . .	polisierosite	negativo	
126	M... M... . . .	pleurite (primitiva) in soggetto assai sospetto	positivo	

Esaminando tali risultati, si nota anzitutto come io abbia ottenuto una media che si avvicina a quella di Bonardi, per quanto più bassa (29 per cento).

Nei quattro casi positivi i bacilli trovati furono sempre oltremodo scarsi se si eccettui il malato Grasselli morto di tubercolosi miliare (confermate alla ne-

croscopia) nel qual caso ottenni preparati con bacilli in quantità discreta. Aggiungo come in questo caso l'essudato diede un deposito fibrinoso assai scarso a piccoli fiocchi e notevolmente ematici.

I bacilli esaminati furono sempre assai somiglianti a quelli che comunemente si riscontrano nei preparati di escreato, però risultarono alquanto più rigidi.

Dalle mie osservazioni traggo per conclusione che il metodo inoscopico non abbia che un basso valore diagnostico, ma che essendo di facile attuazione, non sia del tutto trascurabile, potendo in alcuni casi aiutare a confermare una diagnosi già con criterii e mezzi d'indagine clinici enunciata.

Parma, febbraio 1905.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

Anno XII. Roma, giugno 1905 Vol. XII-M. (fasc. 6).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO D'IGIENE SPERIMENTALE

diretto dal prof. A. CELLI

Sopra un nuovo bacillo anaerobio patogeno per l'uomo

Ricerche del prof. FERRUCCIO SCHUPFER

Incaricato di dietetica e terapia clinica, medico primario del Policlinico Umberto I.

Cominciamo dall'esporre il caso clinico che fu oggetto del nostro studio:

P... T..., d'anni 33, da S. Elia, calzolaio, entra nel riparto d'ospedale da noi diretto il 9 maggio 1904. Non ha eredità patologica degna di nota, non ebbe mai sifilide o malattie veneree, ed è modico bevitore di vino. La moglie ebbe due aborti, e poi due figli che morirono in tenera età, uno per eclampsia, l'altro per tosse convulsiva.

Egli non fu mai ammalato prima d'ora. Otto giorni fa, in pieno benessere, fu preso da dolore puntorio alla spalla ed al torace sinistro e tosse. Non ricorda quando si sia iniziata la febbre, non si è accorto di essere itterico, e non accusa altri disturbi, eccetto l'affanno.

All'esame obbiettivo, al momento del suo ingresso all'Ospedale, si notava un deperimento generale dell'organismo ed un ittero piuttosto intenso, per cui anche l'escreato era di colorito verde smeraldo. All'esame del torace si avevano i segni di una epatizzazione del lobo inferiore del polmone sinistro, e sull'aia cardiaca si ascoltava un netto rumore di sfregamento pleurico. Il cuore era nei limiti normali, ed i toni erano netti. L'area epatica era leggermente ingrandita, il margine inferiore del fegato arrivando, nella mammillare, ad un dito al disotto dell'arcata ipocondriaca; la cistifellea non si palpava, il fegato era liscio e non au-

mentato di consistenza. La milza si palpava a due dita sotto l'arcata ipocondriaca, era liscia e non dura. L'orina veniva emessa nella quantità di circa 1300 cmc, con densità 1017, colorito giallo itterico, ed all'esame chimico non presentava nè albumina, nè zuccaro, ma discreta quantità di pigmenti biliari. Le pulsazioni erano 100-124 per minuto, il polso regolare, ma molle, gli atti respiratori 54 per 1', piuttosto superficiali. Le feci erano intensamente colorate, liquide (5 scariche al giorno). La febbre, a tipo continuo, oscillava fra 38°.4-39°.5, e non era accompagnata nè da brividi di freddo, nè da sudori.

In questo tempo si somministrarono piccole dosi di chinino e canfora, e si praticò qualche iniezione di olio canforato. Le condizioni presso a poco invariate si protrassero per 4 giorni, ossia sino al 12 maggio, quando nella notte dall'11 al 12 il malato accusò dolore piuttosto vivo all'ascella, alla regione laterale del torace ed al braccio sinistro. Il mattino seguente all'esame obbiettivo si trovò notevolmente edematosa la cute della regione laterale del torace fino al cavo ascellare, e fugacemente qua e là si percepiva alla palpazione un senso di non ben distinto crepitio sottocutaneo. Tale regione era molto dolente, ma non si notava ingorgo delle glandole ascellari. La febbre non presentò nè esacerbazioni, nè remissioni, il polso si fece un po' irregolare e più molle, invece il numero delle respirazioni scese a 32.

L'infermo e gl'infermieri assicurarono che sul torace non furono praticate iniezioni, ed invero ad una ispezione accurata non se ne riscontrò alcun indizio.

Il 13 maggio la tumefazione si estendeva nella regione sottoclavicolare fino al 4° spazio intercostale, lateralmente fino alla linea ascellare posteriore, fin dove la cute era edematosa e molto tesa. Palpando nella fossetta del Morenheim si aveva un distinto senso di gorgoglio, e percuotendo superficialmente si produceva suono timpanico. Ciò nonostante nella mattina dello stesso giorno la febbre cadde per crisi ed alla base del polmone sinistro il suono si fece ottuso-timpanico, mentre persisteva l'ottusità netta nelle parti sovrastanti fino a livello della spina della scapola. All'ascoltazione in basso vi era respirazione debole e rantoli subcrepitanti. Però anche nella fossa sopraspinosa sinistra il suono era ridotto timpanico, ed all'ascoltazione si udiva un respiro debole soffiante con qualche rantolo subcrepitante.

All'esame dell'escreato si rinvenne una grande quantità di diplococchi, ma nessuna forma che ricordasse quelle riscontrate nel liquido dell'ascesso gazoso.

Il 13 maggio a sera la temperatura salì a 37°.9, il 14 oscillò fra 37°.2 e 37°.6, il 15 si iniziò l'apiressia, che si protrasse fino alla uscita dell'infermo dall'ospedale.

Il 14 ancora si avevano i segni di una epatizzazione completa del lobo inferiore del polmone sinistro, anzi non si udivano più i rantoli subcrepitanti avvertiti nei giorni precedenti. L'orina si fece meno itterica, però lo sputo aveva ancora un colorito verde smeraldo. L'infiltrazione e l'edema cutaneo si andarono limitando verso la regione sottoclavicolare, dove alla palpazione brusca si aveva un netto senso di guazzamento.

Il 15 lo sputo si fece molto meno verdastro, l'orina non fu più itterica e l'edema della parete laterale del torace scomparve; solo permaneva la infiltrazione dolorosa nella fossa sottoclavicolare, con senso di guazzamento. Le condizioni generali dell'infermo erano migliori.

Il 17 si notò che i segni dell'epatizzazione polmonare si andavano mitigando, e che l'ottusità ed il soffio bronchiale tubario erano limitati verso la punta della scapola. L'escreato però era ancora un po' verdastro, e tali condizioni si protrassero fino al 20 maggio. In questo giorno, siccome l'ascesso gazoso non tendeva a riassorbirsi, nè a diminuire di grandezza, si incise e ne uscì una scarsa quantità di aria, ma una gran copia di cenci necrotici giallastri o giallo rossastri immersi in un liquido torbido rosso-grigiastro. Nei preparati fatti con questo liquido non si potè dimostrare alcun microrganismo. Si lavò la cavità con sublimato e si zaffò con garza iodoformica.

Fino al 30 maggio persistette il suono fortemente ridotto ed il soffio bronchiale nella regione sottospinosa, poi a mano a mano la riduzione di suono si fece meno marcata, la respirazione divenne meno bronchiale, comparvero nume-

rosi rantoli umidi a medie e piccole bolle risonanti, ma il 12 giugno, quando il malato volle lasciare l'Ospedale, ancora persisteva una riduzione di suono nella fossa sopraspinosa, ed in quella sottospinosa, sino a due dita sotto la spina della scapola, con diminuzione notevole del murmure vescicolare, e qualche rantolo a medie e piccole bolle risonante.

L'ascesso della fossa sottoclavicolare, che aveva la grandezza di un piccolo mandarino, andò rapidamente riducendosi di volume ed il 5 giugno esso era del tutto guarito.

La tinta itterica della cute durò circa fino al 10 giugno, sebbene la reazione dei pigmenti biliari dell'orina fosse scomparsa fino dal 16 maggio.

Il fegato, appena avvenuta la crisi della polmonite, ritornò al suo volume normale, e così pure scomparve rapidamente il tumore splenico.

Le condizioni generali del soggetto, che al momento del suo ingresso erano molto deperite, andarono ancor più deteriorando nei giorni consecutivi; ma poi migliorarono alquanto, sebbene al momento della sua uscita l'infermo fosse ancora molto magro e pallido.

Le orine non presentarono mai albumina, nè zuccaro, ed anche durante gli ultimi giorni di febbre esse furono discretamente abbondanti.

Veniamo ora alle nostre ricerche batteriologiche.

Il 14 maggio, colle più scrupolose regole antisettiche, si punse l'ascesso gazoso con una siringa Tursini bene sterilizzata e si estrassero alcuni centimetri cubici di un liquido torbido rosso-grigiastro, che in parte fu utilizzato per le culture, in parte per l'esame microscopico. Dalle prime si sviluppò in cultura pure un bacillo, il quale, per i suoi caratteri morfologici, era identico a quello riscontrato nel pus dell'ascesso e del quale qui diamo i caratteri morfologici e culturali. In seguito descriveremo il risultato delle inoculazioni fatte con questo bacillo nelle cavie e nei conigli.

A. Caratteri morfologici.

a) *Forma.* — I preparati microscopici del pus trattati con vari mezzi di colorazione fecero vedere una grande quantità di corpuscoli purulenti in degenerazione grassa, ed un certo numero di emazie. Non esistevano cenci necrotici ma detriti di tessuti. In enorme abbondanza invece si scorgevano dei bacilli grossi e tozzi di diversa lunghezza, con bordi arrotondati, generalmente riuniti a due, raramente in corti filamenti, contornati da un alone chiaro. Non esistevano filamenti lunghi. I bacilli di media grandezza, ma talora anche quelli corti, presentavano talora la forma a clessidra. I bacilli in generale erano liberi ; ma esisteva anche un certo numero di forme entro ai leucociti.

La parte del liquido suddetto che doveva servire per le culture fu seminata in brodo semplice e tenuta per 48 ore nella stufa in aerobiosi, poi lasciata alla temperatura ambiente per 3 giorni. Dopo questo tempo non si ebbe alcun sviluppo, e facendo dei preparati e colorandoli col liquido di Ziehl si videro ancora numerosi bacilli diritti, ad estremità leggermente arrotondate, prevalentemente isolati, talora riuniti in pseudofilamenti, uniformemente colorati e capsulati. La lunghezza di tali bacilli era di 2,4-3,2-4,5 μ, la larghezza di 0,8-0,9 μ.

In cultura anaerobiotica in brodo semplice alla Gruber dopo quattro giorni

i bacilli si presentavano simili a quelli suddescritti, e qua e là si vedeva qualche corto filamento, ma qui erano abbondanti i bacilli muniti di spore. Facendo dei preparati dalle culture per infissione su gelatina ordinaria, dopo 5 giorni dacchè esse erano state tenute a 18°, si notarono molte forme bacillari ben conservate, poche degenerate. Le forme ben conservate avevano aspetto di bastoncini diritti con estremità nettamente ricurve, di lunghezza variabilissima, alcuni della forma di coccobatteri, altri circa 3 volte più lunghi che larghi. In generale essi presentavano dimensioni più piccole di quelle da noi rilevate nelle culture in brodo semplice. Non si notavano filamenti, nè altri aggruppamenti caratteristici. Non si osservavano spore e non si vedevano capsule.

Delle forme degenerate alcune non presentavano altro che una vacuolizzazione centrale, altre avevano la forma a clessidra, altre sembravano disgregate in due o più sferule somiglianti a cocchi.

Facendo dei preparati dalle culture per infissione in gelatina glucosata, dopo 5 giorni si notarono pochissime forme ben conservate, le quali erano più grosse e più lunghe di quelle in gelatina comune, ed avevano le dimensioni di quelle delle culture in brodo, però le loro estremità erano meno arrotondate, e per lo più si mostravano riunite in catene di 2-3-5 elementi. Non si notarono spore, però si vedeva l'ombra della capsula. Le forme degenerate erano numerosissime alcune di esse, pur mantenendo l'aspetto delle forme ben conservate, si coloravano pallidissimamente, e presentavano solamente qualche granulo ben colorato. La maggior parte però erano disgregate in granuli rotondeggianti, che apparivano riuniti a 2-3-4 insieme.

β) *Colorabilità.* — I bacilli suddetti assumevano facilmente i comuni colori di anilina ed in generale si coloravano in modo uniforme; talora però le forme di grande e quelle di media lunghezza presentavano nel loro centro uno spazio chiaro.

I bacilli resistevano al Gram.

γ) *Ciglia.* — Col metodo Cerrito si riuscì a dimostrare in tali bacilli la presenza di lunghe ciglia.

δ) *Mobilità.* — Facendo dei preparati in goccia pendente in vetrini di Prazmowski dalle colture anaerobiotiche di 48 ore in brodo glucosato si videro moltissimi grandi accumuli simili a quelli che si hanno in una agglutinazione fortissima. Dei bacilli che non facevano parte di questi accumuli alcuni erano isolati, altri uniti in filamenti non molto lunghi. I bacilli isolati presentavano movimenti torpidi anguiformi.

ε) *Spore.* — In culture anaerobiche in brodo semplice si trovarono abbondanti i bacilli muniti di una spora ovale, posta ad una estremità, la quale in questo punto si presentava clavata. Nei bacilli muniti di spora la capsula non era visibile. Parecchie spore si presentavano libere e munite di membrana. In preparati colorati col liquido di Ziehl, il contenuto delle spore restava scolorato, mentre la membrana era intensamente colorata. Le spore erano lunghe 1,8-2 μ e larghe 1,2-1,4.

B. Caratteri culturali.

Rispetto alle culture notiamo quanto segue:

Come si disse il 14 maggio 1904 si punse l'ascesso gazoso, e se ne ritirarono poche gocce di liquido cremoso ematico, che messe in brodo semplice tosto lo intorbidarono. Tale brodo poi si pose nel termostato a 38° in aerobiosi.

Dopo 48 ore l'intorbidamento non era aumentato. Allora di esso si fecero piastre e colture in anaerobiosi (col metodo misto e cioè vuoto e pirogallato potassico) ed in aerobiosi in brodo, agar, siero di latte, gelatina ed agar con aggiunta di sangue fresco di coniglio.

Tutte le culture anche dopo parecchi giorni restarono sterili: solo in uno fra molti agar a becco di flauto, al quale si era aggiunto del sangue, e che si era tenuto per 48 ore in anaerobiosi, e poi per 6 giorni in aerobiosi alla temperatura di 37°, si notò lo sviluppo di piccole colonie rotonde e discreta produzione di gas.

Il 19 maggio col brodo, in cui era stato disciolto il materiale dell'ascesso gazoso, si fece una iniezione in una cavia, e dal liquido sieroso ematico raccolto dall'ascesso gazoso, che si sviluppò dopo 24 ore, si praticarono le ulteriori culture in anaerobiosi ed in aerobiosi.

a) *Culture in anaerobiosi.*

Culture in brodo semplice. — Aggiungendo 1/2 cmc. di essudato ricavato dalla prima e dalla seconda cavia a 4 cmc. di brodo sterile in un tubo di Gruber, saldato poi alla lampada, si ha dopo 24 ore un intorbidamento uniforme con scarso deposito al fondo, che va un po' aumentando nei giorni successivi, cosicchè dopo 3 giorni l'intorbidamento è molto intenso. La cultura, aperta dopo 4 giorni, tramanda odore fecaloide intensissimo. In un successivo passaggio in brodo con aggiunta di olio sterile si ha analogo risultato; ma non si ha manifesto sviluppo di gas. Dopo 48 ore l'intorbidamento ed il sedimento erano aumentati; ma non si aveva sviluppo di gas, il quale comparve alla superficie dopo altre 48 ore. Il *sedimento* per quanto aumentato era sempre *scarso*. Nei passaggi successivi in brodo in anaerobiosi pura, si hanno i caratteri già descritti, ma inoltre si nota alla superficie una lieve pellicola farinosa.

Culture in brodo glucosato. — Dopo 3 giorni intorbidamento appena apprezzabile, ma con abbondante sedimento, costituito da piccoli cenci biancastri. Dopo 5 giorni si ha *intorbidamento leggero*, con presenza di numerosi fiocchetti sparsi in seno al liquido; ma prevalentemente sulle pareti. *Sedimento abbondante.* Non sviluppo di gas.

Culture in siero di latte. — Dopo 3 giorni si ha intorbidamento appena apprezzabile, ma abbondante sedimento fatto di piccoli cenci biancastri.

Dalla cultura in brodo semplice facendo in anaerobiosi *Culture in agar semplice glicerinato per infissione* alla Liborius si ha dopo 48 ore sviluppo sotto forma

di nastrino biancastro, continuo, robusto, di aspetto scaglioso, senza barbe, e l'agar è spaccato qua e là da notevole quantità di gas sviluppatosi.

Dopo 72 ore l'agar si è completamente spaccato. La cultura tramanda odore fecaloide.

In agar glucosato per infissione in anaerobiosi completa dopo 48 ore si ha un nastrino robusto di aspetto scaglioso, continuo, con modico sviluppo in superficie, senza sviluppo di gas. Ripetendo numerose culture per infissione in agar glucosato alla Liborius, e versando sopra invece che agar glucosato agar semplice glicerinato, si vede che quando lo sviluppo si ha anche negli strati inferiori del sovrastante agar glicerinato, questo si mostra spaccato per forte produzione di gas, mentre anche in questo caso l'agar glucosato sottostante è perfettamente compatto, nonostante un rigoglioso sviluppo lungo le numerose linee di infissione.

Strisciamento su agar semplice glicerinato. — Dopo 48 ore si ha una patina velamentosa, trasparente costituita dall'insieme di piccolissime colonie quasi puntiformi, talora biancastre, tal'altra cerulee, semitrasparenti. Acqua di condensazione torbida con sedimento pulverulento, ora abbondante, ora scarso e con bolle di gas in superficie. L'agar stesso è rotto nel suo spessore da parecchie bolle di gas.

Se si paragonano le culture per strisciamento in agar prese dal brodo, con quelle pure in agar, ma prese dall'agar, si nota che in queste ultime lo sviluppo è meno rigoglioso, e le bolle gazose non sono tutte sull'acqua di condensazione.

Strisciamento su agar glucosato. — L'aspetto è il medesimo, però manca ogni produzione di gas.

Infissione in gelatina semplice al 10 per cento in anaerobiosi completa a 22°. Dopo 2-4 giorni sviluppo a nastro continuo, scaglioso, senza sviluppo in superficie. Non vi è fluidificazione, nè sviluppo di gas. Dopo 8-11 giorni fluidificazione a calza, con precipitato fioccoso al fondo, senza produzione di gas; ma con odore fecaloide.

Culture per infissione in gelatina semplice versandoci poi sopra altra gelatina. Tenute per 48 ore a 22° si ha sviluppo a nastrino continuo nella parte inferiore, mentre nella gelatina versata sopra lo sviluppo è diffuso, sotto forma di filamenti sottili e tortuosi, simili alla bambagia. Non si ha sviluppo di gas, nè fluidificazione, nè sviluppo in superficie. Dopo 4 giorni si ha lo stesso aspetto; ma nella parte più alta del nastrino si nota un inizio di fluidificazione a calza, con tendenza ad un precipitato fioccoso al fondo che va aumentando nei giorni seguenti, cosicchè dopo otto giorni si ha fluidificazione quasi completa anche della gelatina soprastante, con liquido gelatinoso leggermente torbido, e precipitato fioccoso al fondo, ma senza produzione di gas. Dopo 10 giorni fluidificazione completa di tutta la gelatina senza produzione di gas.

Culture per infissione in gelatina glucosata (alla Liborius). — Dopo 48 ore si ha lo stesso aspetto che nelle culture in gelatina semplice: e dopo 10 giorni lo aspetto non è mutato, non avendosi alcun indizio di fluidificazione o di produzione di gas. Nelle culture per infissione in gelatina glucosata al 10 % in anae-

robiosi completa, dopo 48 ore si ha sviluppo uguale a quello ottenuto in gelatina semplice, ma la fluidificazione non si ha neanche nei successivi giorni.

Culture su patata ordinaria in anaerobiosi. — Dopo 5 giorni si ha sviluppo scarsissimo, sotto forma di piccole colonie, poco rilevate, piuttosto secche e biancastre. La patata non è cambiata di colore.

Culture in latte. — Dopo 24 ore si ha la completa coagulazione con separazione di piccole quantità di siero limpido. Il coagulo è spaccato, l'odore fecaloide. In altre riprove si ebbe lo stesso risultato; ma in alcune il coagulo dopo 48 ore non si presentava spaccato, nè si spaccò nei giorni successivi.

Piastre in agar semplice glicerinato. — Dopo 3 giorni ad occhio nudo si osservano colonie puntiformi, bianco-cerulee, trasparenti, sottili. A piccolo ingrandimento si vedono colonie rotondeggianti od a cote, a contorni leggermente irregolari, ma netti; di colorito giallo-brunastro uniformemente granulose. Non si notano differenze sostanziali fra le colonie profonde e quelle superficiali. Le loro dimensioni variano per quelle rotonde da 36-72-96 μ, per quelle elittiche il rapporto fra i due diametri è di 2 a 5. Il diametro massimo delle colonie elittiche corrisponde a quello delle colonie rotonde. Dopo 6-9 giorni le colonie sono più numerose, alcune sono più grandi di quelle riscontrate dopo 3 giorni, le altre perfettamente uguali, ed anche a piccolo ingrandimento si vede che non hanno mutato nè nel carattere, nè nell'aspetto. Non si vedono bolle di gas intorno alle colonie.

Piastre in gelatina semplice tenute a 22° in anaerobiosi. — Dopo 48 ore non si osserva alcuno sviluppo. Dopo 5 giorni si notano colonie perfettamente rotonde, con margini leggermente dentellati, granulosi: quelle superficiali di colorito giallo chiaro, quelle profonde di colorito giallo bruno. Nessuna di esse si presenta nucleata, nè ha caratteri speciali. Le colonie nuotano in mezzo alla gelatina completamente liquefatta, la quale tramanda odore fecaloide. La fluidificazione della gelatina non fu un fatto costante: infatti il 15 ottobre, avendo fatte delle piastre con altra gelatina ordinaria, dopo 2 giorni non si ebbe macroscopicamente alcuno sviluppo, dopo 4 giorni ad occhio nudo si osservarono delle colonie puntiformi, trasparenti, visibili nettamente solo in penombra, ma senza fluidificazione della gelatina, nè produzione di gas. Microscopicamente si distinguevano colonie profonde e colonie superficiali, e ad un ingrandimento di 90 diametri le colonie profonde apparivano giallo-brunastre, grandi, di forma rotondeggiante, pianeggianti, con margini irregolarmente dentellati, con superficie granulosa delicatamente solcata, di colorito giallastro chiaro. Le colonie superficiali avevano lo stesso aspetto; ma presentavano un colorito giallo molto più chiaro. La gelatina non era fluidificata. Dopo 9 giorni le colonie erano un po' più grandi, ma mantenevano lo stesso aspetto, e non vi era fluidificazione, nè sviluppo di gas. Dopo 14 giorni le colonie non erano più aumentate di grandezza; ma alcune di loro erano circondate da un alone concentrico più chiaro. Ciò non ostante la colonia si presentava ancora compatta. Dopo 20 giorni l'aspetto non era mutato e non si notava fluidificazione.

Piastre in gelatina glucosata tenute a 18°. — Dopo 48 ore non si osserva alcuno sviluppo. Dopo 5 giorni la gelatina non è fluidificata, per modo che in essa si

vede bene la distribuzione delle colonie, le quali hanno lo stesso aspetto che nella gelatina semplice. Anche qui si ha odore fecaloide, e non vi è sviluppo di gas. Anche nei giorni seguenti non si notò fluidificazione.

B. Culture in aerobiosi.

Culture in brodo. — Dopo 4 giorni si ha lieve intorbidamento uniforme, senza alcun precipitato al fondo. Dopo 9 giorni il brodo si presenta limpido, ma al fondo esiste uno scarso sedimento bianco grigiastro.

Cultura in agar glicerinato per infissione. — Dopo 5 giorni si ha sviluppo uguale a quello che si ha in anaerobiosi, ma più stentato e senza sviluppo di gas. Dopo 9 giorni l'agar presenta una sola spaccatura longitudinale verso la sua superficie. Dopo 14 giorni l'agar è spaccato più profondamente, e si ha lo sviluppo di qualche piccola bolla di gas. Lo sviluppo lungo la linea di infissione avviene a mo' di nastrino, scaglioso, continuo ed è maggiore verso le parti più superficiali, dove si notano anche delle corte barbe laterali.

Culture in agar glicerinato per strisciamento. — Dopo 3 giorni si ha uno sviluppo stentato, ma evidente, di piccole colonie isolate, biancastre, semitrasparenti, puntiformi. Dopo 5 giorni l'aspetto è il medesimo, l'acqua di condensazione non è torbida, e non si ha sviluppo di gas. Dopo 9 e risp. 14 giorni ancora non si ha produzione di gas, ma lo sviluppo è alquanto rigoglioso.

Culture in agar glucosato. — Non si ha neanche per infissione alcuna produzione di gas, del resto l'aspetto delle culture è simile al precedente.

C. Azione patogena.

Esperienza I. — Il 18 maggio si iniettarono sotto la cute dell'addome di una grossa cavia circa 20 gocce del brodo semplice, in cui era stato seminato il liquido ottenuto colla puntura dell'ascesso gazoso del nostro infermo, ma in cui, nonostante la permanenza in termostato per 4 giorni, non si era avuto alcuno sviluppo maggiore di germi.

Il giorno seguente si notava già la formazione di un vasto ascesso gazoso, che scollava gran parte della cute dell'addome e della parte inferiore del torace. La cavia era abbattura, ed allora, con una siringa Tursini, si estrassero poche gocce di liquido sieroso ematico, che si inocularono in un'altra cavia.

Il 20 la prima cavia fu trovata morta.

All'autopsia si notò la cute dell'addome distesa ed assottigliata, ed incisa lungo la linea mediana fece vedere nella parte destra una infiltrazione poco estesa, con fiocchi di fibrina, e nella parte sinistra un vasto scollamento che giungeva fino alla radice dell'arto inferiore, e ne scollava la cute sia nella faccia anteriore, sia in quella posteriore. Sulle parti più declivi di questa vasta cavità si notava poco liquido sieroso-ematico, torbido. Nulla di notevole nella cavità toracica. Nella cavità addominale il peritoneo si presentava lucido ed asciutto. Nelle anse intestinali, e specialmente in quelle del tenue, si notava un certo grado di iperemia. La milza era aumentata di volume (di circa $^1/_3$), la sua polpa era diminuita di consistenza, ed all'esame microscopico si vedevano bacilli uguali a quelli che si rinvennero nel liquido dell'ascesso dell'uomo. Il fegato era normale. I reni erano leggermente aumentati di volume, diminuiti di consistenza, di colorito pallido, alla superficie presentavano qualche emorragia puntiforme, ed

al taglio la sostanza corticale appariva grigiastra ed aumentata di volume. Nelle capsule surrenali si notavano piccole emorragie nella sostanza corticale.

Esperienza II. — Il 19 maggio si iniettarono sotto la cute dell'addome di una cavia 7-8 gocce del liquido sieroso sanguinolento, ottenuto dall'ascesso gazoso della cavia precedente.

Il 20, mattina, si notava già la formazione di un ascesso gazoso, grosso come un uovo di piccione, il quale andò rapidamente aumentando di volume, tanto che alla sera del 21 gran parte della cute dell'addome, ed anche una parte della cute della regione inferiore del torace, erano completamente scollate. Alla palpazione si avvertiva che il liquido contenuto nell'ascesso gazoso era scarsissimo, mentre molto abbondante era il gas. Il 22, mattina, la cavia era molto abbattuta, l'ascesso gazoso non si era modificato.

Il 27 maggio si notò che la cute dell'addome era divenuta pergamenacea, e verso la piega inguinale l'escara così formatasi già cominciava a staccarsi dalla cute sana Il gas attraverso questa soluzione di continuo era sfuggito. Il 30 maggio l'escara era caduta, lasciando una vasta superficie ricoperta da una sottilissima crosta giallo-brunastra, la quale verso l'ombelico, per una estensione di circa 2 cmq., era scollata e presentava un netto senso di fluttuazione. Verso la piega inguinale il bordo fatto dalla cute limitrofa era tumefatto, e sollevato alquanto, costituendo un piccolo cul di sacco, nel fondo del quale si vedeva un essudato lardaceo, poltaceo.

Il 7 giugno su tutta la superficie addominale esisteva una vasta piaga di aspetto roseo, facilmente sanguinante, non ricoperta da pus, e con evidente tendenza alla cicatrizzazione. In seguito tale piaga andò, a mano a mano, restringendosi, ed alla fine di giugno era completamente cicatrizzata.

Esperienza III. — Il 7 giugno, alle 9 ant., si iniettarono sotto la cute dell'addome di una cavia di media grandezza 2 cmc. di cultura di 5 giorni del bacillo in brodo semplice.

Alle 9 pom. si notava sull'addome un nodulo edematoso grosso come una piccola noce leggermente crepitante.

Alla sera del giorno dopo si trovò che il nodulo si era già ulcerato, dando luogo ad una soluzione di continuo della grandezza di due centesimi, sul fondo della quale esisteva, al disopra del piano muscolare, una vescicola piena di liquido sieroso emorragico, non contenente gas.

Il giorno seguente anche questa vescica si ruppe, e la ulcerazione che ne risultò si avviò a rapida cicatrizzazione, che però si ebbe completa solo verso la fine di giugno.

Esperienza IV. — Il 7 giugno, alle 9 ant., si iniettarono sotto la cute dell'addome di una cavia di media grandezza cmc. 2 di una cultura di 5 giorni in brodo glucosato.

Alla sera non si notò alcuna reazione locale.

Nel pomeriggio del giorno seguente non si notava alcuna tumefazione della cute, ma bastò afferrare la cavia per il dorso perchè la cute dell'addome si spaccasse per lunga estensione, dando esito ad un po' di liquido sieroso emorragico fetido non contenente gaz. Anche qui si generò una vasta superficie ulcerata, che lentamente cicatrizzò in circa una ventina di giorni.

Esperienza V. — 19 maggio 1904, ore 11 antim. Ad un coniglio bigio del peso di kg. 0. 970, si iniettano sotto la cute dell'addome cmc. 2 di brodo semplice in cui si era sospeso il liquido ottenuto dall'ascesso gazoso del nostro infermo. L'orina prima dell'iniezione era normale. — Ore 4 pom. Nel punto dell'iniezione si nota una tumefazione molle, della grandezza di un uovo di piccione.

20 maggio, ore 8 ant. L'animale non è abbattuto. Da ieri ha emesso 45 cmc. di orina giallo-arancio, alcalina, con tracce di albumina, senza pigmenti biliari, nè urobilina, nè zuccaro. Nel sedimento non si rinvengono nè emazie, nè ele-

menti renali, ma molti cristalli di triplofosfato ammonio-magnesiaco e di ossalato di calcio.

Ore 18. Il coniglio emette 12 cmc. di orina cogli stessi caratteri.

21 maggio. La tumefazione è un po' diminuita e non contiene gaz. Il coniglio emette 30 cmc. di orina cogli stessi caratteri di quella di ieri. Alle 10 ant. emette altri 10 cmc. di orina, in cui l'albumina è quasi scomparsa.

22 maggio, ore 10 ant. Orina 45 cmc., giallo-ambra, pallida, senza albumina, nè zuccaro, nè pigmenti biliari.

L'ascesso si è aperto dando esito a pus bianchissimo, e lasciando una superficie lardacea della grandezza di una moneta di cinque centesimi, con margini infiltrati.

29 maggio. La superficie ulcerata è coperta da una grossa crosta brunastra, aderentissima ai tessuti sottostanti. Alle 10 1/2 ant. si iniettano sotto la cute del torace altri 2 cmc. di cultura in brodo di 4 giorni del bacillo medesimo.

Ore 7 pom. Nel punto dell'iniezione non si nota tumefazione, la quale invece è comparsa nel punto più declive, ossia vicino all'escara suddescritta. La nuova tumefazione ha la grandezza di una noce, ha consistenza molle, e non presenta gas nel suo interno. Il coniglio emette 20 cmc. di orina gialla, un po' torbida, alcalina, senza albumina, nè altri principî anormali.

30 maggio. Persiste la tumefazione, ma forse un po' minore di ieri.

31 maggio. La tumefazione si è alquanto ridotta di volume, ma è aumentata di consistenza. Non presenta crepitìo.

4 giugno. L'escara della prima ulcerazione è sollevata ed al disotto di essa si scorge del pus cremoso, bianchissimo. La nuova tumefazione si è rammollita al centro, ma non presenta crepitìo: incisa, lascia uscire del pus cremoso, denso, bianchissimo.

In seguito le superfici ulcerate si andarono detergendo e restringendo, e, sebbene lentamente, si ebbe alla fine una cicatrizzazione completa.

Esperienza VI. — 20 maggio 1904, ore 10 1/2 ant. Ad un coniglio bianco, del peso di gr. 1255, si iniettano sotto la cute dell'addome 2 cmc. di cultura anaerobica in brodo semplice.

Ore 7 pom. Nel punto dell'iniezione si nota una tumefazione della grandezza di una noce, molle, non crepitante. Il coniglio emette 80 cmc. di orina giallo-rossastra, alcalina, senza albumina, nè altri principî anormali.

30 maggio. L'orina emessa fino ad oggi non presenta elementi patologici. La tumefazione è un po' aumentata di volume, è leggermente arrossata, ma non presenta crepitìo.

31 maggio. La tumefazione è diminuita alquanto di volume, ma è aumentata di consistenza. Essa ha la grandezza di una piccolissima noce, ed ha la consistenza di un edema duro. Non presenta crepitìo.

30 giugno. Persiste il nodulo della grandezza di una piccola noce, il quale si è fatto piuttosto duro, ma non fluttuante, nè crepitante.

Volendo individualizzare questo bacillo dobbiamo vedere se esso corrisponda per i suoi caratteri morfologici, culturali, ecc., ai germi isolati in casi analoghi da altri autori.

A tale proposito giova ricordare come il Welch ed il Nuttall nel 1892 isolassero da un cadavere un bacillo che denominarono *b. aërogenes capsulatus* e che era capace di determinare la produzione di gas nel cadavere stesso. Più tardi ulteriori studi del Welch stesso, del Welch insieme al Flexner, del Dunham e di altri, assodarono la presenza di tale bacillo nell'uomo anche durante la vita in casi di flemmoni gassosi, di cellulite enfisematosa, di gangrena enfisematosa, di pneumo-peritonite da perforazione di ulcere tifose, di flogosi delle vie urinarie, di infarti e di gangrena polmonare, cosicchè l'importanza di questo microrga-

nismo nella patologia umana crebbe in modo notevole. In seguito l'Hitschmann, il Lindenthal e l'Howard trovarono regolarmente questo bacillo nell'intestino di moltissimi cadaveri, il Passow lo isolò in un caso di setticemia in cui si era avuta tumefazione e crepitazione della spalla destra, il Soupault ed il Guillemot in due casi di ascessi gazosi da iniezione; il Tarroll ed il Dobbin in casi di flemmoni gazosi dovuti ad iniezione di siero artificiale, ecc. Il b. di Welch fu trovato anche in ascessi non gazosi p. e. dal Pratt e dal Fulton in ascessi multipli del fegato, dal Rist in una cistifellea contenente un calcolo e liquido chiaro e viscido, ecc., ed infine esso fu dimostrato causa di meteorismo addominale dal Welch e Flexner e dall'Howard.

Poco dopo la scoperta del Welch, il Fränkel in casi di flemmone gassoso isolò un germe che egli denominò gaz bacillus, ma ulteriori studi del Welch, del Goebel, del Fränkel stesso e di altri dimostrarono che esso è identico al *b. aërogenes capsulatus* di Welch. Questo bacillo, come il nostro, non produrrebbe in generale suppurazione, ma una necrosi dei tessuti con produzione di gas. Solo nelle meningi esso sarebbe capace di determinare suppurazione, mentre negli altri organi e tessuti, quando esisteva flogosi, essa era in generale dovuta alla contemporanea presenza di altri germi piogeni. Questo bacillo si presenta per lo più come bastoncini corti, tozzi, diritti o leggermente curvi, con estremità arrotondate o smusse, e con spessore quasi uguale a quello del b. del carbonchio. Spesso si presenta come un diplobacillo ed in culture in gelatina anche in filamenti. Esso è immobile, circondato da una capsula trasparente e generalmente, ma non sempre, si colora col Gram. Quanto poi alla presenza di spore essa è negata dal Welch, mentre il Fränkel una sol volta in una cultura di 24 ore in agar con aggiunta di formiato sodico potè dimostrare la loro presenza, sebbene in seguito anche a lui usando gli stessi mezzi di cultura non sia più stato possibile dimostrarla. Su questo punto però regna ancora incertezza perchè p. e. l'Hitschmann ed il Lindenthal una volta in un preparato di succo muscolare videro dei bastoncini sporulati, il Kamen in preparati di muscolo dimostrò bacilli sporigeni, l'Albrecht ottenne forme sporulanti usando culture in agar amidato coll'aggiunta di una piccola quantità di soda, ed il Dunham le ottenne solo nelle culture in siero di sangue. È strettamente anaerobio e produce gas in tutte le culture in cui ci sia materiale fermentiscibile. Nell'agar e nella gelatina comune si ha modica produzione di gas, la quale invece è abbondante nei terreni contenenti 1 °/₀ di glucosio. Le colonie delle piastre in agar sono elittico-rotonde, o a cote come fatte da un reticolo finissimo, sono bianco-grigiastre, talora con un centro più scuro, e dopo 24 ore non sorpassano il diametro di 0.5-1 mm.; ma in seguito possono arrivare a 2-3 mm. In piastre di gelatina si hanno colonie rotonde, piccole, giallo-brunastre, leggermente granulose, le quali dopo 3-4 giorni si circondano di una bolla di gas, che talora raggiunge cm. 1 di diametro.

Le culture non tramandano odore di sorta; in infissione in agar zuccherato a 37° presentano un rigoglioso sviluppo, e forte formazione di gas, che rompe il cilindro di agar in vario senso. La cultura tramanda un fetore penetrante di

di $H^2 S$ e di acidi grassi volatili. In agar a becco di flauto produce una patina bianco-grigiastra filamentosa.

In culture per infissione in gelatina zuccherata si ha dapprima formazione di gas, che spezza la gelatina, poi una fluidificazione generalmente lenta, ma talora rapida, lungo tutta la linea d'infissione.

In brodo glucosato si ha produzione di gaz. Dapprima si ha un intorbidamento uniforme del liquido, poi il liquido si rischiara, ed al fondo si deposita un abbondante sedimento biancastro più o meno viscido.

Su patate lo sviluppo è o nullo o stentato, sotto forma di patina bianco grigiastra alla superficie, con abbondante produzione di gas nel liquido accumulato al fondo ed ai lati della parete.

Il latte è coagulato dopo 24-48 ore ed il coagulo è duro, retratto e solcato da bolle.

La durata in vita del bacillo nelle culture è varia, e se esse non sono tenute in anaerobiosi i bacilli muoiono entro 2-3 giorni: in caso contrario durano in vita per varie settimane. Quanto al suo potere patogeno il più sensibile degli animali è la cavia, la quale reagisce alla iniezione sottocutanea di una cultura in brodo con una lesione locale, la quale talora guarisce, tal'altra conduce a morte l'animale. Tale lesione locale consiste in una infiltrazione dolorosa nel punto dell'iniezione, alla quale fa seguito una essudazione più o meno forte di un liquido emorragico povero di cellule, color lavatura di carne con scollamento della cute, caduta dei peli, produzione di gas e distruzione dei muscoli vicini. Talora la cute si spacca, e dopo un'ulcerazione prolungata, si ha la guarigione. Nei casi che finiscono mortalmente si hanno negli organi interni le alterazioni comuni alle altre infezioni. Nei conigli o non dà nulla, o dà edema sottocutaneo con necrosi della cute sovrastante, ma senza produzione di gas.

Il bacillo di Welch-Fränkel presenta certamente molti punti di contatto col nostro; ambedue potendo produrre nell'uomo ascessi gazosi; ambedue inducendo nelle cavie e nei conigli un'alterazione identica, sebbene il nostro la produca con maggiore costanza. Dal lato morfologico essi si somigliano nelle dimensioni, nel fatto di avere i bordi arrotondati e di essere provvisti di capsula, di resistere al Gram, e nel presentarsi non costantemente provvisti di spore. Dal lato culturale ambedue si somigliano nella forma delle colonie, nella produzione di gas, nelle culture, nella fluidificazione della gelatina, nella coagulazione del latte, nello stentato sviluppo sulle patate, ecc.

Un altro punto di contatto si ha nel fatto che in ambedue i germi le culture del bacillo appena isolato dal corpo umano riescono estremamente difficili, tanto che anche noi per ottenerle dovemmo ricorrere al passaggio per il corpo della cavia.

Però, se bene si considera, si scorge facilmente che non mancano caratteri differenziali importantissimi. In primo luogo il nostro bacillo è provvisto di ciglia ed è mobile, mentre quello di Welch-Fränkel è assolutamente immobile. In secondo luogo il nostro bacillo produce spore con grande facilità, ed in terreni culturali nei quali il bacillo di Welch-Fränkel non le produce, anzi per fare

sporificare quest'ultimo occorrono terreni di cultura specialissimi, ed anche in questi la sporificazione non sempre riesce. Anzi si potrebbe anche dubitare che quelle descritte dagli autori fossero spore, sia perchè esse non poterono essere dimostrate colle colorazioni differenziali, sia perchè le culture, tenute per pochi giorni fuori di una perfetta anaerobiosi, prontamente divennero sterili. Anche la disposizione di queste presunte spore è diversa da quella da noi osservata: mentre infatti nel nostro bacillo esse sono sempre terminali ed il bacillo in quel punto si presenta clavato, invece nel bacillo di Welch e Fränkel le spore hanno forma ovale, e generalmente sono situate nel mezzo dei bacilli, i quali in quel punto paiono rigonfi; solo eccezionalmente le spore sono terminali.

Per quel che riguarda i caratteri culturali mentre il bacillo di Welch e Fränkel è strettamente anaerobio, invece il nostro in principio era strettamente anaerobio; ma poi con i successivi passaggi e colle successive inoculazioni divenne un anaerobio facoltativo.

Nelle culture in piastre, sia in gelatina, sia in agar, sia in terreni glicerinati, sia in terreni glucosati, il nostro bacillo non produce gas, mentre quello di Welch-Fränkel in terreni glucosati lo produce. Inoltre le colonie in agar di quest'ultimo sono bianco-grigiastre, mentre le nostre sono giallo-brune.

In agar glicerinato, sia per infissione, sia per strisciamento, il nostro bacillo produce forte sviluppo di gas, mentre non lo produce nè in agar semplice, nè in agar glucosato. Il bacillo di Welch e Fränkel invece nell'agar glucosato produce sempre gas.

In cultura per infissione in gelatina semplice il nostro bacillo produce bensì come l'altro una fluidificazione lenta a calza; ma non produce sviluppo di gas, il quale non si produce neanche nelle culture in gelatina glucosata Un fatto importante è poi quello che in quest'ultima non si ha neanche fluidificazione, mentre la si ha col bacillo di Welch-Fränkel. In culture su patate non avemmo sviluppo di gas, il quale invece si produce col bacillo di Welch-Fränkel, e nelle culture in brodo glucosato non ebbimo sviluppo di gas.

In tutte le culture il nostro bacillo tramanda odore fecaloide, mentre quello di Welch e Fränkel o non tramanda odore, o dà un leggero odore di $H^2 S$ o di acidi grassi.

Per tutte queste ragioni il nostro bacillo non può certamente identificarsi con quello descritto da Welch-Fränkel.

Ultimamente si è sostenuta l'identità del bacillo di Welch-Fränkel col *granulo-bacillus immobilis* di Grassberger e Schattenfroh, il quale in certi casi presenterebbe i caratteri di quello, mentre altre volte se ne differenzierebbe per molti caratteri. Il dubbio quindi che può sorgere è che il nostro bacillo, nonostante i caratteri differenziali suddetti, non sia diverso da quello di Welch-Fränkel, o per meglio dire dal granulo-bacillus immobilis suo capostipite.

Se esaminiamo i caratteri di quest'ultimo, ecco come essi ci sono dati dagli stessi Grassberger e Schattenfroh.

Si tratta in parte di bacilli corti (lunghi 7-11 μ e larghi 1-1,4 μ), in parte di pseudofilamenti più lunghi. I primi proverrebbero da colonie con margine

liscio o dentellato, i secondi da colonie con lunghi intrecci marginali. In ambedue tali colonie esisterebbero poi rari esemplari di forma ovale, lunghi 2-3 μ e larghi 1,7 μ. A goccia pendente non raramente si trovano degli esemplari a semiluna, con una estremità ingrossata, ed altri avvolti a spirale. Specialmente marcati sono i pseudofilamenti in gelatina zuccherata, mentre nel latte predominano le forme corte (fino a 3-8 μ), e su patate i bacilli corti e tozzi (6-12 μ per 1,5 2 μ).

Questo bacillo si colora coi comuni colori di anilina e col Gram, però alcuni individui non resistono ad una lunga decolorazione. Rispetto alla mobilità, al Grassberger riuscì, modificando i mezzi di cultura, di ottenere delle forme senza spore immobili e senza ciglia, e delle altre mobili, sporigene e con ciglia. Tale denaturazione egli ottenne più facilmente con agar alcalinizzato, contenente l'1 per cento di amido, ma talora anche con agar zuccherato, o anche con agar semplice. Le spore sono splendenti, ovali, notevolmente grandi, ed occupano la maggior parte del bacillo; ma talora sono terminali e più grosse del resto del bacillo stesso.

È strettamente anaerobio.

In piastre di agar zuccherato si ha produzione di gas, che qua e là solleva il terreno di cultura, e le colonie si presentano o rotonde, o a cote, con centro di vegetazione compatto, con bordo granuloso, provvisto di numerose propaggini filamentose a mo' di spazzola. Altre colonie invece sono rotonde, con centro granuloso, circondato da una zona trasparente, generalmente a doppio contorno, e con bordo talora finamente dentellato.

In agar peptonizzato si hanno le stesse colonie, ma senza sviluppo di gas.

Su piastre in gelatina zuccherata si hanno colonie rotonde, compatte, le quali dopo 8 giorni sono circondate da un chiaro alone di fluidificazione.

In agar zuccherato a becco di flauto si ha una patina biancastra, o colonie isolate simili a quelle delle piastre di agar.

In agar semplice a becco di flauto si ha dopo 24-48 ore lo sviluppo nell'acqua di condensazione, ma non sempre lungo la linea di strisciamento.

In agar zuccherato per infissione si ha lo sviluppo lungo il canale di infissione, e sviluppo di bolle gazose, le quali però raramente portano allo spezzamento dell'agar.

In infissione in gelatina zuccherata si ha uno sviluppo di colonie rotonde e compatte che ingrandendosi si fondono tra loro; la fluidificazione avviene ad imbuto.

In infissione in gelatina semplice si ha anche fluidificazione ad imbuto, ma lo sviluppo non avviene lungo tutto il canale d'infissione.

Su patate dopo 8 giorni si presentano dei bottoncini opachi, bianco-giallastri, però lo sviluppo avviene anche in altri punti, che apparentemente sono inalterati.

In brodo, senza aggiunta di zucchero o di amido, cresce stentatamente, e spesso non cresce affatto.

In brodo glicerinato peptonizzato si ha sviluppo migliore, e con scarsa produzione di gas.

In brodo con aggiunta del 2 per cento di amido, o di destrosio, o di saccarosio, o di levulosio, o di galattosio, o di maltosio, o di lattosio si ha uno sviluppo rigoglioso con produzione di gas.

Nel latte si ha uno sviluppo rigoglioso con produzione di gas e coagulazione del latte, mentre la caseina nuota nel liquido, o sale alla superficie.

Inoculando i bacilli denaturati si può produrre negli animali un flemmone gazoso, con più o meno forte produzione di edema e di gas. Se da questo flemmone si fanno di nuovo le culture si ottengono, ora i bacilli immobili senza spore, ora quelli mobili sporigeni.

La varietà asporigena corrisponderebbe al b. di Welch-Fränkel.

Le culture non tramandano odore di putrefazione, a meno che ad esse non si aggiungano pezzetti di muscolo, o che la cultura si faccia in latte od in brodo di carne zuccherato.

I gas da esso prodotti sono acidi lattico e butirrico, CO^2, H, alcool, e solo se vi è albumina anche acido solfidrico.

Nelle cavie col *granulo-bacillus immobilis* si possono produrre lesioni identiche a quelle determinate dal b. di Welch-Fränkel.

Senza voler entrare a discutere sulla identità di questi due bacilli, identità che le odierne ricerche del Grassberger fanno ritenere come molto probabile, vediamo per quali caratteri il nostro bacillo si distingua da quello di Grassberger e Schattenfroh.

Per quel che riguarda la sua morfologia, si potrebbe dire che il nostro è molto più tozzo del granulo-bacillus, e che è notevolmente più corto di questo; però giova avvertire che il granulo-bacillus può avere dimensioni varie, e quindi per tale carattere accostarsi al nostro, il quale pure, a seconda dei vari terreni di coltura, presenta dimensioni e caratteri morfologici diversi.

Invece un carattere differenziale molto importante è che, mentre il granulo-bacillus è strettamente anaerobio, anche dopo molti passaggi, il nostro dopo diversi passaggi diviene un anaerobio facoltativo. Nelle piastre in agar glicerinato e glucosato il nostro bacillo non produce rilevabile sviluppo di gas, mentre l'altro solleva addirittura qua e là il terreno di coltura. I caratteri poi delle colonie in agar sono diversi, le nostre essendo rotondeggianti od a cote, granulose, a contorni leggermente irregolari, ma netti, quelle invece presentando numerose propaggini a spazzola, oppure un doppio contorno ed un centro circondato da un alone chiaro. Contrariamente al granulo bacillus poi, nelle piastre in gelatina ordinaria o glucosata, il nostro bacillo non dà fluidificazione.

Nell'agar semplice a becco di flauto il nostro bacillo, contrariamente al granulo-bacillus, si sviluppa sempre, oltre che nell'acqua di condensazione, anche lungo la linea di strisciamento.

Un fatto poi di grandissima importanza, e che quasi lo caratterizza, è che il nostro bacillo sviluppa gas dai terreni glicerinati, ma non da quelli glucosati.

In agar per infissione lo sviluppo di gas è maggiore per il nostro bacillo che non per il granulo-bacillus. In gelatina semplice lo sviluppo avviene lungo tutto il canale d'infissione e non è limitato ad un tratto, come per il granulo-

bacillus; inoltre la fluidificazione avviene per la gelatina semplice, ma non per quella glucosata, mentre il granulo-bacillus fluidifica ambedue, e più questa che quella.

Il nostro bacillo cresce bene e sempre anche in brodo semplice, e nel latte non produce costantemente sviluppo di gas. Infine le colture del nostro bacillo tramandano tutto un forte odore fecaloide, che non si ha nelle culture del granulo-bacillus.

Il nostro bacillo si differenzia dal *bacterium coli* per la sua maggiore larghezza, per la presenza di una capsula, perchè resiste al Gram, perchè presenta spore, perchè è prevalentemente anaerobio, e perchè fonde la gelatina e sviluppa gas dai terreni di cultura contenenti glicerina, ma non da quelli contenenti zuccaro, nè da quelli senza glicerina. In patate il nostro bacillo non dà una patina spessa, bianco giallastra, sporca, opaca come il b. coli. Negli animali il nostro bacillo produce *costantemente* ascessi gazosi, costanza che non si ha nel b. coli.

L'Huffenheimer in un caso di febbre puerperale con endometrite gangrenosa, ittero intenso ed organi schiumosi, isolò un *bacillus aërogenes aërophilus agilis* che non sarebbe uguale a quello di Welch e Fränkel e che per certi caratteri si accosterebbe a quello da noi isolato. Infatti esso si sviluppa anche in aerobiosi, talora assume l'aspetto di un cocco, ha estremità arrotondate, non si scolora col Gram, ha ciglia ed in certe circostanze presenta una capsula ed una spora terminale. Però esso è prevalentemente aerobio, non fluidifica la gelatina come fa il nostro, in gelatina glucosata si sviluppa in quattro direzioni (a croce), in piastre su gelatina dà colonie bianco-grigiastre omogenee, con bordi dentellati, ecc. Nelle cavie, nei conigli e nei sorci non produce ascessi gazosi, anzi in generale non si mostra patogeno per questi animali.

Il *bacillus piscidus agilis di Siebert* è un anaerobio mobile, che presenta spore, coagula il latte, fluidifica la gelatina, produce gas come il nostro ed è patogeno per gli animali; ma le sue colonie in agar ed in gelatina sono formate da due anelli concentrici, di cui quello esterno è dentellato. Il bacillo stesso è molto più mobile del nostro, non ha la caratteristica di sviluppare gas solo dai terreni glicerinati e non da quelli glucosati, in patate produce una patina giallo-brunastra a mo' di corona di perle, ed infine nelle cavie, nei conigli, nei cani, ecc. produce irrequietezza, respiro corto, apatia, paralisi ed infine morte; ma non dà luogo ad ascessi gassosi.

Il *b. del pseudo-edema maligno del Sanfelice*, che nelle cavie produce un edema sottocutaneo gelatinoso sanguinolento con produzione di gas, si distingue dal nostro perchè non sporifica, non si colora bene col Gram, non fluidifica la gelatina, non coagula il latte e non presenta capsula.

Anche il Silberschmidt in due casi di gangrena gassosa isolò un bacillo simile a quello dell'*edema maligno*, che si distingue da quello di Welch e Fränkel per la sua mobilità, per la sua sporificazione, per la rapida fluidificazione della gelatina, per la peptonizzazione del latte e per il cattivo odore di tutte le culture. Esso però si distingue dal nostro perchè inoculato negli animali non produce gas, perchè non si colora col Gram, perchè le culture in gelatina hanno

l'aspetto di fiocchetti di ovatta, perchè nei terreni glucosati produce gas, e perchè nelle cavie non dà ascessi gassosi.

Secondo alcuni il *b. dell'edema maligno di Koch* si sarebbe trovato anche nell'uomo, p. e. nel caso di Brieger ed Ehrlich; però esso non può confondersi col nostro, perchè ha le spore centrali, le quali non producono rigonfiamenti del bacillo, è poco resistente al Gram, nelle cavie dà edema esteso e poco o nulla gas, mentre il nostro dà forte produzione di gas e per niente edema; infine i suoi caratteri culturali sono quelli del *Rauschbrand-bacillus* e quindi diversi dai nostri.

Il *nuovo bacillo dell'edema maligno del Klein* generalmente si trova riunito a due, od a piccoli filamenti, è aerobio, non presenta spore, non si colora bene col Gram, non fluidifica la gelatina, e negli animali produce lesioni analoghe a quelle dell'edema maligno.

Il *b. emphysemati maligni di Wicklein* è, come il nostro, patogeno solo per le cavie, in cui però dà forte edema e poca produzione di gas. Inoltre esso si trova generalmente riunito a due o in lunghi filamenti articolati, è un aerobio obbligato, presenta le spore talora nel mezzo, tal'altra all'estremità, ma lo sviluppo delle spore si ha solo su terreni alcalini; nelle culture non dà odore di putrefazione, ma bensì di acidi grassi. In brodo dà un precipitato abbondante; ma il liquido sovrastante diviene opalescente. Le colonie in gelatina hanno un centro opaco, sono molto grandi, e presentano una fine striatura alla periferia, che talora è visibile anche ad occhio nudo, e che dà loro un aspetto raggiato. In gelatina si ha produzione di gas. In agar le colonie non sono distinguibili perchè esso dà un intorbidamento a mo' di nubecola. Non si sviluppa su patate. Nelle culture questo bacillo perde in pochissimi giorni ogni virulenza.

Il *nuovo bacillo patogeno anaerobio del Kerry* è un anaerobio obbligato, non presenta spore, è più lungo del nostro, non cresce ad una temperatura inferiore a 26° e quindi non si sviluppa in gelatina, ecc., ed iniettato produce i sintomi del carbonchio sintomatico, e non semplici ascessi gassosi come il nostro.

Il *b. pseudo-oedematis di Liborius* è un aerobio obbligato, il quale presenta due spore, ma esso in agar da colonie scolorate con propaggini marginali, ed in gelatina colonie raggiate. Non è patogeno per gli animali.

Se ora consideriamo il comportamento del nostro germe nell'uomo noi dobbiamo dire che esso, mentre provoca fenomeni locali discretamente gravi, invece dà luogo a scarsissimi fenomeni generali. Infatti nel nostro caso l'infiltrazione dolorosa e l'edema della cute del torace erano molto estesi, tanto da farci pensare alla formazione di un flemmone, mentre poi a mano a mano in 2-3 giorni si andarono limitando a quel solo punto, nel quale si era avuta fin da principio produzione di gas, ed in cui esisteva un vero ascesso gassoso, con necrosi piuttosto notevole del tessuto sottocutaneo, ma non della cute.

La formazione del gas fu precoce, tanto che a noi riuscì di dimostrarla poche ore dopo l'inizio dell'ascesso stesso. Un fatto degno di nota è che le glandole ascellari, così vicine al focolare, non si tumefecero mai in tutto il decorso della malattia, e che le culture non ci fecero scoprire alcun altro germe, oltre a quello descritto. Tale ascesso si presentò tra la X e XI giornata di polmonite; ma esso

non provocò alcuna apprezzabile acutizzazione della febbre, la quale, anzi, dopo 24 ore, e quando l'ascesso era ancora nella sua fase di formazione, cadde per crisi. Difficile è anche mettere nel conto dell'ascesso le leggere elevazioni a 37°.9, 37°.6, che si ebbero nei due giorni seguenti, sia perchè tale evenienza è frequente nella polmonite, sia perchè in seguito, sebbene perdurasse forte l'edema e la infiltrazione, nè si fosse ricorso ad alcun intervento chirurgico, non si osservarono più nè brividi, nè sudori, nè la benchè minima elevazione di temperatura. Il potere pirogeno di questo bacillo deve essere quindi molto tenue, od addirittura nullo. Anche sullo stato generale dell'infermo, sulla funzione renale, ecc., tale bacillo non pare abbia esplicata influenza alcuna. Contrariamente poi al bacillo di Welch-Fränkel, il nostro bacillo, oltre ad una necrosi di tessuti, può produrre, indipendentemente dalla associazione di altri germi, la formazione di un liquido torbido rosso-grigiastro, che all'esame microscopico presenta tutti i caratteri di un pus tenue leggermente ematico. Esso adunque, oltre al potere necrotizzante ne ha anche uno piogeno, il quale è poi costante nei conigli. Anche il tumore splenico osservato nel nostro infermo difficilmente si può mettere nel conto di questo bacillo, perchè dopo la crisi pneumonica esso si ridusse e scomparve rapidamente, mentre l'ascesso gazoso era ancora in pieno sviluppo.

Ebbe tale ascesso influenza sull'esito in risoluzione ritardata della polmonite? Noi non osiamo asserirlo, perchè il deperimento generale che presentava il malato quando venne all'ospedale, unito all'ittero concomitante, ci possono benissimo render ragione della mancata rapida risoluzione della polmonite.

Quanto poi all'andamento degli ascessi provocati nell'uomo dal nostro bacillo possiamo dire che, anche se essi non vengono precocemente aperti, lo stato generale degli infermi non ne soffre affatto; ed invero nel nostro infermo potemmo attendere senza alcun inconveniente per 9 giorni prima di procedere all'atto operativo. Giova ciononostante avvertire che se non si interviene chirurgicamente, la guarigione ed il riassorbimento spontaneo non succedono, mentre invece la cicatrizzazione è rapidissima dopo l'incisione.

Quale fu la via d'ingresso di questo bacillo nel nostro malato? A questa domanda è difficile dare una risposta recisa. La prima idea fu che i nostri assistenti avessero praticato in quella regione qualche iniezione di olio canforato; ma essi, ed il malato stesso, ci assicurarono che le iniezioni erano state praticate esclusivamente alle coscie, e, concordemente con ciò, localmente non ci fu dato di scoprire alcun indizio di iniezione. Inoltre si deve considerare che la stessa soluzione, e la stessa siringa, servirono per fare altre iniezioni ad altri individui, ed anche al nostro infermo stesso, e che giammai si ebbe a deplorare il minimo inconveniente. Sulla cute poi non si notava alcuna abrasione, od altra lesione che potesse aver permesso l'ingresso a germi di alcuna specie per mezzo di grattamenti, ecc. Era tale ascesso in relazione coll'infezione dell'infermo? La affezione polmonare presentò così netti i caratteri della pleuro-polmonite crupale, e l'esame dell'escreato ci dimostrò così abbondanti i diplococchi di Fränkel, che a noi pare non sia lecito dubitare che essa potesse esser data da altri germi. Si trattò di una associazione batterica nel polmone stesso, che determinò poi il ri-

tardo nella risoluzione dell'addensamento polmonare? Il fatto che l'ascesso si manifestò dal lato della pleuro-polmonite, potrebbe far pensare ad una propagazione dei germi dalla pleura flogosata alla parete toracica; ma noi crediamo si possa escludere anche tale ipotesi, sia perchè la via che avrebbe dovuto seguire il germe sarebbe stata quella linfatica, mentre esso non diede alcun risentimento dell'apparato glandolare linfatico prossimiore, sia perchè la presenza del bacillo nel polmone, ed ancor più nella pleura, avrebbe dovuto dar luogo a processi non solo flogistici, ma anche necrotici, e sopratutto allo sviluppo di gas nella cavità pleurica e nel polmone stesso.

Un'altra ipotesi che si potrebbe fare è, che il nostro microrganismo si sia annidato dapprima nel fegato, producendo l'ittero, e poi, passando nel sangue, abbia dato luogo alla formazione di un ascesso. Per quel che riguarda, infatti, bacilli analoghi al nostro si sa, p. es., che il bacillo di Welch-Fränkel si sviluppa a preferenza nel fegato, dove produce dopo la morte il massimo sviluppo di gas, che il Pratt ed il Fulton, in un caso di cancro del coledoco e del pancreas, nel quale era stata fatta la colecistotomia, ed in cui i capi della ferita della cistifellea erano stati suturati alla parete addominale, trovarono all'autopsia il fegato seminato da ascessolini verdastri, non gazosi, da cui i suddetti autori isolarono in coltura pura il *b. aerogenes capsulatus*, e che casi simili, ora con produzione di gas, ora senza, sono citati dal Nicholls, dal Rist e da altri.

Ma qui giova notare che, se per i germi suddetti si può spiegare la loro predilezione per il fegato, in quanto essi si sviluppano meglio in terreni glucosati, la stessa spiegazione non potrebbe valere per il nostro bacillo, il quale in tali terreni si sviluppa più stentatamente. Ma, anche senza voler dare troppo peso a questa ragione, sta il fatto che nel nostro malato la lesione epatica non doveva esser prodotta dal germe da noi isolato, sia perchè essa era troppo lieve, e non influiva quasi affatto sullo stato generale dell'infermo, sia perchè non si accompagnava a forte tumefazione, e per giunta dolorosa dell'organo, sia infine perchè scomparve rapidamente senza lasciare conseguenze di sorta. Si deve infatti ricordare che il nostro germe è dotato di un potere flogogeno e necrotizzante veramente notevole; mentre il comportamento dell'ittero, nel nostro caso, in nulla differì da quello che si ha in casi analoghi di polmonite. E se a ciò si aggiunga, che anche negli animali di esperimento tale bacillo non produsse mai ittero, si deve con ogni probabilità escludere che la lesione epatica fosse da esso determinata. Potrà darsi che la alterazione delle vie biliari, la quale non ne occludeva affatto il lume, in quanto le feci erano molto colorate, abbia permesso la penetrazione del germe dal tubo gastro-enterico, e che esso, senza fermarsi nella glandola biliare, sia direttamente penetrato in circolo: ma questa non sarebbe che un'ipotesi, la quale non avrebbe certo maggior valore di un'altra, che supponesse la penetrazione avvenuta direttamente dall'esterno, per una soluzione di continuo trascurabile, e che sfuggì alle nostre investigazioni.

Riassumendo i caratteri del bacillo da noi isolato, possiamo dire che appena isolato dall'uomo esso presentò una grande difficoltà a svilupparsi nei comuni terreni di cultura, sia in anaerobiosi, sia in aerobiosi, tanto che tra molte cul-

ture fatte esso dimostrò uno sviluppo scarso e stentato solo in agar glicerinato a becco di flauto, al quale si era aggiunto un po' di sangue di coniglio; ma poi col passaggio attraverso il corpo di una cavia esso si coltivò facilmente, ma solo in anaerobiosi, mentre poi coi passaggi successivi negli animali, ed in diversi terreni di cultura, divenne un anaerobio facoltativo.

Quanto ai suoi principali caratteri morfologici, culturali, ecc., rimandando per i particolari a quanto fu più sopra esposto, ecco quanto succintamente si può dire.

Per lo più si presenta come un bacillo grosso e tozzo, diritto, con estremità arrotondate, generalmente riunito a due, raramente in corti filamenti, ora liberi, più raramente inclusi entro ai leucociti; la sua lunghezza è di 2.4-4.5 μ, la larghezza di 0.8-0.9 μ. È capsulato, si colora in modo uniforme coi comuni colori di anilina, resiste al Gram, presenta delle lunghe ciglia e dei movimenti pigri e torpidi anguiformi, produce spore ovali ad una estremità, la quale in questo punto è rigonfia. Le spore hanno la lunghezza di 1.8 μ e la larghezza di 1.2-1.4 μ.

È prevalentemente anaerobio specialmente appena isolato dall'organismo. Si sviluppa facilmente nei comuni terreni di cultura a 22° ed a 37° senza caratteri molto speciali. Tutte le culture tramandano odore fecaloide.

Sviluppa gaz nei terreni glicerinati, non in quelli glucosati, e cresce meglio in quelli che in questi. Coagula il latte con separazione di siero limpido e produzione di gaz, fluidifica la gelatina semplice, non quella glucosata e su patate lo sviluppo è scarsissimo sotto forma di piccole colonie poco elevate, secche e biancastre, senza alterazione del colore della patata.

Quanto al suo potere patogeno, possiamo dire che nell'uomo esso produce focolari necrotico-purulenti gazosi con vasta infiltrazione edematosa circostante, ma senza gravi fenomeni generali. Tali focolari non hanno tendenza alla ulcerazione, ma neanche alla guarigione spontanea, ed in essi i bacilli muoiono dopo un tempo piuttosto breve. Aperti, cicatrizzano abbastanza rapidamente.

Il bacillo pare non abbia potere pirogeno, il quale manca certamente quando l'ascesso è già costituito, anche se non viene aperto. Il liquido contenuto in tali focolari è costituito in minor parte da globuli bianchi, in massima parte da cenci necrotici.

Nei conigli ha potere piogeno producendo ascessi limitati al punto d'iniezione con tarda tendenza ulcerativa, senza alcun fenomeno generale, tranne forse una incostante albuminuria poco dopo l'inoculazione.

Nelle cavie invece produce costantemente prima edema, poi vasto scollamento della cute circostante al punto dell'iniezione, con forte produzione di gas e consecutiva necrosi di tutta la cute scollata. In tali ascessi oltre al gas, si trova anche scarso liquido sieroso emorragico, e, se la dose iniettata è forte, si ha la morte dell'animale, e nella milza si ritrovano i bacilli. In un caso però in cui, invece che la cultura in brodo semplice, si iniettò una cultura in brodo glucosato, si ebbe la necrosi della cute, ma non la produzione di gas. La reazione flogistica intorno a questi ascessi è quasi nulla. Se l'animale sopravvive, si ha, dopo lungo tempo, la cicatrizzazione della ferita.

I caratteri essenziali che fanno differenziare il nostro bacillo dagli altri congeneri sono i seguenti:

Il bacillo di « Welch-Fränkel » e quello di « Grassberger e Schattenfroh » sono strettamentean aerobii, producono gas dai terreni glucosati, ma non da quelli glicerinati, fluidificano la gelatina glucosata, e nelle culture non tramandano odore fecaloide. Inoltre il bacillo di Welch-Fränkel non presenta ciglia, non è mobile e sporifica difficilmente.

Il « bacillus aërogenes aërophilus agilis » è prevalentemente aeròbio, non fluidifica la gelatina, e non è patogeno per gli animali, od almeno non produce lesioni uguali a quelle determinate dal nostro.

Il « bacillus piscidus agilis di Siebert » è molto più mobile, si sviluppa meglio in patate, e negli animali non produce ascessi gazosi.

Il « bacillo del pseudo edema del Sanfelice » non è sporigeno, non fluidifica la gelatina, non coagula il latte, e produce negli animali lesioni diverse dalle nostre.

Il « bacillo dell'edema maligno del Kock » ha spore centrali, resiste poco al Gram, e negli animali produce edema e pochissimo gaz.

Il « nuovo bacillo dell'edema maligno del Klein » è aerobio, asporigeno, non fluidifica la gelatina, non resiste bene al Gram, e negli animali produce lesioni analoghe a quelle dell'edema maligno.

Il « bacillo dell'enfisema maligno del Wicklein » è difficilmente sporigeno, è un aerobio obbligato, non si sviluppa su patate, e nelle cavie produce edema, ma poco gaz.

Il « nuovo bacillo patogeno anaerobio del Kerry » è asporigeno, anaerobio obbligato, non si sviluppa a temperatura inferiore a 26°, e negli animali produce i sintomi del carbonchio sintomatico.

Il « bacillo del pseudo-edema del Liborius » non produce spore, è un aerobio obbligato e non è patogeno.

Infine un carattere differenziale importantissimo, che distingue il nostro bacillo da tutti quelli sopramenzionati, è che esso non produce gaz dai terreni glucosati, ma bensì da quelli glicerinati.

Per tutti questi caratteri il germe da noi isolato deve esser considerato come una nuova, e ben distinta forma batterica patogena per l'uomo e per gli animali, per la quale proponiamo il nome di *bacillus aërogenes necrosans.*

BIBLIOGRAFIA.

1. ALBRECHT. *Ueber Infektion mit gasbildenden Bakterien.* Arch. f. klin. Chir., 1902, vol. LXVII, pag. 514.
2. BABES. *Sur la pathogénie des gangrènes pulmonaires.* Semaine méd., 1894, p. 338.
3. BERNHARDT. *Ein Fall v. Pneumathämie u. Schaumorganen.* Deut. med. Woch., 1900, n. 5.
4. DUNHAM. *Report of five cases of infection by the b. aerog. capsulatus (Welch).* Bull. of the Johns Hopkins Hospital, 1897, vol. VIII, pag. 68.
5. ERNST. *Ueber einen gasbildenden Anaeroben im menschl. Körper u. seine Beziehungen z. Schaumleber.* Virchow's Archiv, 1890, vol. CXXXIII, pag. 308.
6. FRÄNKEL. *Ueber einen Fall v. Gastritis acuta emphysematosa wahrscheinlich mykotischen Ursprungs.* Virchow's Archiv, 1888, vol. CXVIII.
7. FRÄNKEL. *Ueber Gasphlegmone.* Hamburg u. Leipzig, 1893.
8. FRÄNKEL. *Ueber die Aetiologie d. Gasphlegmone.* Centralbl. f. Bakteriol., etc., 1893, vol. XIII.
9. FRÄNKEL. *Ueber d. Erreger d. Gasphlegmone.* Münch. med. Woch., 1899, pagina 1369.
10. FRÄNKEL. *Ueber Gasphlegmonen.* Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr., vol. XL, 1902.
11. GHON u. SACHS. *Zur Aetiologie d. Gas-*

brandes. Centralbl. f. Bakteriol., etc. Originale, 1904, vol. XXXIV, pag. 289.
12. Goebel. *Ueber d. Bacillus d. Schaumorgane*. Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenhauses, 1895, vol. IV, pag. 402.
13. v. Hibler. *Beitr. z. Kenntniss d. durch anaërobe Spaltpilze erzeugten Infektionserkrank., etc.* Centralbl. f. Bakteriol., etc. 1899, vol. XXV, pag. 513.
14. Hitschmann u. Lindenthal. *Ueber die Gangrène foudroyante*. Wien, 1889.
15. Hitschmann u. Lindenthal. *Ein weiterer Beitrag z. Pathol. u. Aetiol. der Gangrène foudroyante*. Wiener klin. Woch., 1900, n. 40.
16. Kamen. *Zur Aetiologie d. Gasphlegmone*. Centralbl. f. Bakteriol, etc. Originale, 1904, vol. XXXV, pag. 665.
17. Kerry. *Ueber einen neuen path. anaerob. Bacillus*. Oesterr. Zeitsch. f. wissensch. Veterinärkunde, 1894, vol. V.
18. Klein. *Ein neuer Bacillus d. malignen Oedems*. Centralbl. f. Bakteriol., 1891, vol. X, pag. 186.
19. Legròs. *Recherches bacteriol. sur les gangrènes gaseuses aiguës* (Thèse). Paris, 1902.
20. Legròs. *Recherches histol. sur les gangrènes gazeuses aiguës*. Arch. de méd. expér., etc. 1903, vol. XV, pag. 1.
21. Levy. *Ueber einen Fall v. Gasabscess*. Deut. Zeitschr. f. Chirurgie, volume XXXII, 1891.
22. Levy. *Ueber d. Pneumothorax ohne Perforation*. Arch. f. Path. u. Pharm., 1895, vol. XXX, pag. 335.
23. Lowe a. Carry. *Infection of gunshot wound of the leg with bacillus aerogenes capsulatus*. Rifer. in Centralbl. f. Bakteriol.. 1901, vol. XXIX, pag. 264.
24. Norris. *A report on six cases in which the Bacillus capsul. was isolated*. Rifer. in Centralbl. f. Bakteriol., 1901, volume XXX.
25. Passow. *Ein Fall von Gasphlegmone, etc.* Charité Annalen, vol. XX, pag. 275.
26. Rath. *Zur Bakteriol. der Gangrän*. Centralbl. f. Bakteriol., etc., 1899, vol. XXV, pag. 706.
27. Reinbach. *Zur Aetiol. d. Lungengangrän*. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anatomie, 1894, pag. 649.
28. Rodella. *Bakteriol. Befund im Eiter eines gashaltigen Abscesses*. Centralbl. f. Bakteriol., etc. Originale, 1903, vol. XXXIII, pag. 135.
29. Sandler. *Ueber Gasgangrän u. Schaumorgane*. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anatomie, 1902, pag. 471.
30. Sansoni e Fornaca. *Su di un partic. bacillo gazogeno isolato dal contenuto gastrico, ecc.* La Clinica medica italiana, 1899, pag. 723.
31. Schattenfroh u. Grassberger. *Ueber Buttersäuregährung*. Archiv f. Hygiene, 1900, vol. XXXVII, pag. 54.
32. Schattenfroh u. Grassberger. *Ueber Buttersäurebacillen u. ihre Beziehungen zu der Gasphlegmone*. Münch. med. Woch., 1900, n. 30 e 31.
33. Schattenfroh u. Grassberger. *Ueber Buttersäuregährung*. Arch. f. Hygiene, 1904, vol. XLVIII.
34. Silberschmidt. *Bakteriol. über einige Fälle von Gangrène foudroyante, etc.* Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskr., 1902, vol. XLI, pag. 427.
35. Spilta. *Mittheil. in d. path. Gesellsch. in London*. Centralbl. f. Bakteriol., etc., 1902.
36. Stolz. *Die Gasphlegmone des Menschen*. Deut. Zeitschr. f. Chirurgie, 1902, volume XXXIII, pag. 72.
37. Uffenheimer. *Ein neuer gaserzeugender Bacillus*. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Pathologie, 1902, vol. XXXI, pag. 383.
38. Wallgren. *Ueber anaerobe Bakterien u. ihr Vorkommen bei fötiden Eiterungen*. Centralbl. f. Gynäkol., 1902, pag. 1095.
39. Welch. *Morbid conditions caused by Bacillus aerogenes capsul.* Johns Hopkins Hospital Bulletin, 1900, vol. XI, n. 114, e Congress of Baltimora, 1900.
40. Welch a. Nuttall. *A gaz-producing bacillus capable of rapid development in the blood vessels after death*. Johns Hopkins Hospital Bulletin, 1892, volume III.
41. Welch a. Flexner. *Observ. concerning the bacillus aerogenes capsulatus*. Journ. of exper. Med., 1896, vol. I, pag. 5.
42. Westenhöffer. *Ueber Schaumorgane, etc.* Virchow's Archiv, 1902, vol. CLXVIII, pag. 185.
43. Westenhöffer. *Weitere Beitr. z. Frage d. Schaumorgane, etc.* Virchow's Archiv, 1902, vol. CLXX, pag. 517.
44. Wicklein. *Drei Fälle von Gasgangrän*. Virchow's Archiv, 1891, vol. CXXV, pag. 75.
45. Williams. *The bacillus aërogenes capsulatus in a case of suppurative pyelitis*. Johns Hopkins Hospital Bulletin, 1896, pag. 66.

II.

R. Clinica medica della Università di Roma
diretta dal prof. Guido Baccelli.

Sulla vitalità dei globuli bianchi del sangue

Nuovi metodi di studio - Prime ricerche
Deduzioni in merito alla ipo- ed alla iperleucocitosi nelle infezioni

per il dott. GOFFREDO MARI, assistente.

(Continuazione, vedi fascicolo n. 5).

Pneumococco di Fraenkel. — La prima esperienza fu eseguita nel marzo; con uno stipite alquanto attenuato. Parte della patina fu emulsionata nell'acqua di condensazione dell'agar e distribuita nei tubetti.

Tabella N. 30. — *Pneumococco di Fraenkel* (A).

	12 marzo ore 5 p	13 marzo ..	14 marzo ..	15 marzo ..	16 marzo ..	17 marzo ..
	Temperatura del termostato					
	32	33, 35	33, 35	33, 35.2	31.5, 35.7	34
Scolorati	..	176	204	51	14	Ancora pochi scolorati; i più colorati; detrito.
Incerti	..	10	15	62	55	
Colorati	..	73	350	185	64	
	..	32 %	64 %	82 %	89 %	

Controllo al N. 3.

Nella seconda, ripetuta in aprile, il pneumococco adoperato era virulentissimo. Da una cultura agar-sangue di 24 ore, furono tolte due o tre anse di patina ed emulsionate in un cmc. di un miscuglio a parti eguali di sangue e soluzione ossalato-sodica all'1 %.

TABELLA N. 31. — *Diplococco capsulato di Fraenkel, virulentissimo.* (A).

	7 aprile ore 5 p.	8 aprile ..	9 aprile ..
	Temperatura del termostato		
	30	34, 31	35.5
Scolorati . . .	..	136	244
Incerti	..	21	33
Colorati. . . .	..	95	177
	..	46 %	46 % Detrito

Si rinvenne, dopo 24 ore, il 46 % di leucociti morti; dopo 48 ore la proporzione rimase la stessa, ma la presenza di detrito mostrava che vi era stata distruzione di leucociti, il che può darci ragione del mancato aumento nella proporzione dei leucociti morti.

Maggiore importanza — anche per il numero delle esperienze eseguite — hanno le ricerche fatte sui germi che seguono.

Streptococco. — La prima esperienza nel febbraio fu fatta con uno stipite abbastanza vecchio di questo cocco.

Una cultura di 24 ore fu emulsionata nell'acqua di condensazione dell'agar e distribuita in vari tubicini in quantità di circa ¼ di cm. di segmento, per ogni singolo tubetto, su 5 cm. del miscuglio sangue e soluzione ossalato-sodica all'1 %.

TABELLA N. 32. — *Streptococco* I *(poco virulento).* (A).

	7 febbraio ore 4 ½ p.	8 febbraio ..	9 febbraio ..	10 febbraio ..	11 febbraio ..	12 febbraio ..
	Temperatura del termostato					
	..	33, 34	36	34, 36	34	..
Scolorati	..	154	79	40	17	Ancora rarissimi scolorati; i colorati sono discretamente conservati; detrito.
Incerti	..	7	10	11	30	
Colorati.	..	82	137	191	192	
	..	36 %	65 %	83 %	92 %	

Nei preparati a secco colorati, gli streptococchi si rinvengono a catene fuori dei leucociti e dentro le cellule.

In una seconda ricerca, nell'aprile, fu adoperato lo stesso streptococco, che nel frattempo si era eccellentemente abituato alla vita saprofita.

La sua virulenza era talmente attenuata che 3 cmc. di una cultura in brodo, iniettati nel coniglio, non davano che soli fenomeni d'infiltrazione ed ascessi locali a lento svolgimento.

Due anse di questo streptococco, tolte da una cultura di 24 ore, si mescolano ad un cmc. del miscuglio a parti uguali di sangue e soluzione di ossalato.

Tabella N. 33. — *Streptococco I (pochissimo virulento)* (A).

	3 aprile ore 5½ p.	4 aprile ..	5 aprile ..
	Temperatura del termostato		
	35.5	34.5, 33.5	32, 33
Scolorati . . .	..	204	163
Incerti	..	4	31
Colorati	..	56	108
	..	22 %	46 %

Nei preparati secchi colorati rinvengonsi gli streptococchi, ma in scarso numero.

Nel terzo esperimento, ad un cmc. di sangue e soluzione di ossalato si mescolarono due o tre anse di uno streptococco virulentissimo, di cui 3 cmc. di una cultura in brodo davano la morte dell'animale in circa 27 ore ed infiltrato emorragico nel punto d'inoculazione.

Tabella N. 34. — *Streptococco II (virulentissimo).* (A).

	6 aprile ore 5 p.	7 aprile .	8 aprile ..
	Temperatura del termostato		
	31	32, 30	34
Scolorati . . .	..	206	30
Incerti	..	54	12
Colorati	..	110	121
	..	44 %	81 %

In questi esperimenti con lo streptococco di diversa virulenza, come da quelli eseguiti col pneumococco e col bacillo del tifo risulta abbastanza chiaramente che col crescere della virulenza di un dato germe, cresce anche il suo potere di uccidere i leucociti.

Stafilococco piogene aureo. — Alcune (4-5) anse di una cultura recente di stafilococco vengono emulsionate in ½ cmc. della soluzione ossalato-sodica all'1 % e questa distribuita in vari tubetti in proporzione volumetrica di 2 su 3 di sangue.

TABELLA N. 35. — *Stafilococco piogene aureo.* (A).

	12 gennaio ore 4½ p.	13 gennaio ..	14 gennaio ..
	Temperatura del termostato		
	37	35, 36.5	37
Scolorati . . .	..	24	Rarissimi scolorati; pochi colorati; detrito.
Incerti	..	3	
Colorati	..	188	
	..	88 %	

Nei preparati microscopici i leucociti sono scarsissimi, tanto che è occorso allestirne parecchi per mettere insieme la somma di 215, quale è appunto quella dei conteggiati nella tabella.

Tale e tanto rapida fu la distruzione di essi che in tutti i tubetti si è formato, nella colonna liquida, quando ancora non tutti gli elementi bianchi si eran depositati, un coagulo di aspetto mucoso, che al microscopio risulta composto di un ammasso di granuli risultanti dai globuli bianchi disfatti.

Una cultura fatta da uno dei tubetti, nove giorni dopo istituito l'esperimento, dà uno sviluppo rigoglioso di stafilococchi.

Una seconda ricerca fu istituita, aggiungendo ad una miscela a parti eguali di sangue e soluzione ossalato-sodica due piccole anse di una cultura di stafilococco aureo.

TABELLA N. 36. — *Stafilococco piogene aureo.*

	22 marzo ore 5 p.	23 marzo ..	24 marzo ..
	Temperatura del termostato		
	35	32, 35	34.5
Scolorati . . .	..	60	16
Incerti	..	15	19
Colorati. . . .	..	175	142
	..	76 %	90 % detrito

Ambedue queste esperienze sono concordi nel dimostrare che i leucociti cimentati con lo stafilococco aureo in breve tempo restano uccisi e disgregati in proporzioni, la cui altezza non è raggiunta da nessun altro dei germi da noi finora provati.

Tifo. — Furono adoperati bacilli di virulenza diversa.

Nelle prime ricerche si aveva un germe (Tifo I) che da lungo tempo non aveva subito passaggi in animali ed era quindi relativamente attenuato. La prima prova fu fatta emulsionando in circa un cmc. della nostra soluzione ossalato-sodica 5 anse di bacilli, prelevati da una coltura di 24 ore. L'emulsione fu distribuita in tubetti con sangue, nelle solite proporzioni volumetriche di 2/3.

TABELLA N. 37. — *Tifo I.* (A).

	15 febbraio ore 5 a.	16 febbraio ..	17 febbraio ..	18 febbraio ..
	Temperatura del termostato			
	..	34, 36.5	35.5, 36.5	44. 36
Scolorati .	..	214	66	5
Incerti . .	..	26	66	99
Colorati. .	..	261	208	120
	..	57 %	80 %	97 % detrito

Un secondo esperimento con gli stessi bacilli da un'agar-cultura di due giorni dà i risultati che seguono:

TABELLA N. 38. — *Tifo I.* (A).

	27 marzo ore 5 p.	28 marzo ..	29 marzo ..	30 marzo ...
	Temperatura del termostato			
	34	35, 33.5	32.5, 34	34, 31
Scolorati .	..	147	64	30
Incerti . .	..	31	57	102
Colorati. .	..	142	181	109
	..	54 %	78 %	87 % detrito

La terza ricerca si fece con lo stesso germe, ma iniettato di recente ad una cavia e da questa nuovamente isolato (Tifo II). Se ne emulsionarono due anse su un cmc. di sangue e soluzione ossalato-sodica.

TABELLA N. 39. — *Tifo II.* (A).

	18 aprile ore 4½ p.	19 aprile ..	20 aprile ..
	Temperatura del termostato		
	33	33	32
Scolorati . . .	..	51	65
Incerti	..	8	12
Colorati	..	85	67
	..	64 %	54 % Leucociti assai rari; molto detrito.

Il terzo e il quarto esperimento furono fatti con lo stesso germe divenuto virulentissimo (Tifo III) dopo un secondo passaggio attraverso il corpo

della cavia. In ambo le ricerche si emulsionarono due anse di bacilli in un cmc. del miscuglio di sangue e soluzione ossalato-sodica.

TABELLA N. 40. — *Tifo III.* (D).

	16 maggio ore 5 p.	17 maggio ..
	Temperatura del termostato	
	36.5	36, 37
Scolorati	..	59
Incerti	..	1
Colorati	..	25
	..	30 % detrito

Controllo al N. 7.

TABELLA N. 41. — *Tifo III.* (D).

	30 maggio ore 10 ½ a. e 6½ p.	31 maggio ..
	Temperatura del termostato	
	35, 37	36.5
	Dopo ore 6 ½	Dopo ore 36
Scolorati	104	101
Colorati	51	40
	32 %	28 % molto detrito

Nei preparati a secco colorati scorgevansi già dopo qualche ora i leucociti infarciti di bacilli e fortemente vacuolizzati.

Infine fu fatta una quinta prova col germe I, emulsionandone un paio di anse in mezzo cmc. della soluzione ossalato-sodica all'1 %, aggiungendovi del siero agglutinante in proporzione di 1/50 e da ultimo mezzo cmc. di sangue.

TABELLA N. 42. — *Tifo I con siero agglutinante.* (E).

	18 maggio ore pomerid.	19 maggio ..
	Temperatura del termostato	
	36	25, 30
Scolorati	..	66
Colorati	..	98
	..	59 %

L'azione del siero agglutinante (che nel controllo si mostrò positiva) non parve attenuare l'azione dei bacilli sui leucociti. Però è bene far noto

che il sangue fu mescolato all'emulsione quando ancora l'azione del siero agglutinante non si era resa manifesta sui bacilli, rendendoli immobili ed aggruppati.

Dalla comparazione di tutte le esperienze surriferite emerge che col tifo I si sono avute sempre risultanze concordi:

Dopo 24 ore una mortalità, rispettivamente alle varie esperienze, di 57, 54, 59.

Dopo 48 ore di 80-78.

Dopo 72 ore di 87-97.

Col germe II, più virulento, la mortalità dopo 24 ore sale a 74 e dopo 48 ore si ha la cifra del 54 %, in apparenza più bassa ma spiegata dall'enorme disgregazione dei leucociti nel frattempo avvenuta e svelata dalla scarsità dei medesimi nei preparati e dall'abbondante detrito.

Col tifo III, virulentissimo, si ha dopo sei ore e mezzo una mortalità del 32 %, mortalità che dopo 24 ore scende apparentemente a 28 e 30, per le medesime ragioni di cui poco sopra.

Oltre alla maggiore virulenza del germe, qui si ebbe una temperatura di conservazione al termostato più alta, per quanto di solo qualche grado, che non nelle prove col tifo I, e questa più alta temperatura, mentre era più favorevole allo sviluppo dei bacilli, era anche, come ben sapiamo, meno propizia alla durata della vita dei leucociti.

Emerge da tutte queste esperienze nel modo più evidente che i microbi infettivi, almeno quelli da noi presi in esame, esercitano tutti, chi più chi meno, a seconda della loro specie, un danno sui leucociti ed in grado che varia non solo in rapporto alla moltitudine dei germi, ma anche col variare della loro virulenza. Lo stafilococco p. aureo si è mostrato il più nocivo e subito dopo il bacillo del tifo.

Nei preparati colorati potevasi poi constatare che i germi misti al sangue venivano già nelle prime ore per la massima parte inglobati dai globuli bianchi. In alcune prove istituite con sangue leucemico potevasi riscontrare che il massimo potere fagocitario verso i microbi l'esercitano i leucociti neutrofili e quasi in pari grado i mielociti, mentre assai debole risultò il potere fagocitario negli eosinofili, e nullo nei basofili.

All'inglobamento dei germi seguiva spesso formazione di vacuoli, precisamente come è descritto da Metchnikoff. Questa formazione di vacuoli, dovuta, secondo lo stesso Metchnikoff, ad una secrezione intorno al germe di sostanze atte a digerirlo, rappresenterebbe una reazione di difesa; ma i leucociti che hanno inglobati i batteri, sia che in questa reazione di difesa esauriscano più rapidamente la loro vitalità, sia, più verosimilmente, che il germe li danneggi, certo è che non tardano a perire; il loro nucleo

a contatto del bleu di metilene assume il colore; i vacuoli del protoplasma aumentano di numero e d'ampiezza fino a che il leucocito si disgrega. Si scorgono allora nei preparati colorati a secco dei nuclei con all'intorno residui di protoplasma e mucchi di bacilli, e si riceve l'impressione che i microbi abbian trasformato il protoplasma del leucocito morto in terreno di cultura.

Quanto accade in vitro è lecito supporre debba analogamente verificarsi in circolo, per lo meno in quei casi in cui ha luogo nel sangue invasione copiosa di microbi patogeni di alta virulenza

La più rapida morte e distruzione che avviene dei leucociti a contatto dei bacteri vivi e virulenti rende interessante indagare per qual modo questa azione leucocidica si esplica, se per l'influenza diretta del germe vivente o pei prodotti del suo ricambio, o per le sostanze derivanti dalla disgregazione dei corpi bacterici morti ed inglobati dai globuli bianchi.

Quest'argomento si riconnette strettamente ai problemi sui processi di infezione, d'intossicazione e d'immunizzazione dell'organismo e meriterebbe esauriente esame. Noi finora non potemmo eseguire che poche esperienze in merito. Il materiale ci fu gentilmente favorito dal R. Istituto sperimentale d'igiene in Roma, e ne rendiamo grazie infinite all'insigne professor Celli ed alla squisita cortesia de' suoi aiuti, professori Casagrandi e De Blasi.

Tossine. — Fra le tossine meglio conosciute abbiamo provato la tetanica e la difterica, provenienti entrambe dall'Istituto Sieroterapico di Milano.

La loro virulenza fu previamente saggiata sugli animali:

la tossina difterica, iniettata in dose di cmc. 0,025 sotto cute nella regione pettorale di una cavia del peso di gr. 250 uccideva questa al 6° giorno;

la tossina tetanica in dose di mezzo cmc. ipodermicamente uccideva un'altra cavia dello stesso peso in circa 48 ore.

Ora, ambedue queste tossine, la tetanica e la difterica furono aggiunte in quantità di una goccia a un cmc. della miscela a parti uguali di sangue ed ossalato sodico all'1 °/₀ (la quale proporzione per la tossina difterica corrisponde al doppio della dose letale). Ambedue, come risulta dalle tabelle con le relative prove di controllo si mostrarono affatto inattive sui leucociti.

TABELLA N. 43. — *Tossina difterica.* (C).

	9 maggio ore 5 p.	10 maggio ..	11 maggio ..
	Temperatura del termostato		
	36	36.5, 36	36
		Dopo 24 ore	
Scolorati . . .	..	153	128
Incerti	..	..	3
Colorati. . . .	..	40	49
	..	20 %	29 %

Controllo al N. 6.

TABELLA N. 44. — *Tetano-tossina.* (B).

	30 marzo ore 10½ a.	31 marzo ..
	Temperatura del termostato	
	33, 31	32, 32.5
		Dopo ore 30
Scolorati	..	250
Incerti	..	3
Colorati	..	39
	..	14 %

Controllo al N. 5.

Tali esperienze furono successivamente ripetute (Tabelle dal 43 al 49) e con quantità ancor maggiori di tossina (cmc. 0,10).

TABELLA N. 45. — *Tossina difterica cmc. 0.15.* (D).

	28 novembre ore 11½ a.	29 novembre ore 10½ a.
	Temperatura del termostato	
	36.5	34.5
		Dopo 23 ore
Scolorati	..	119
Colorati.	..	25
	..	17 %

Controllo al N. 15.

TABELLA N. 46. — *Tossina difterica cmc. 0. 10.* (D).

	29 novembre ore 10 a. e 3½ p. Temperatura del termostato ..
	Dopo ore 5½
Scolorati.	150
Colorati	19
	11 %

Controllo al N. 16.

Tabella N. 47. — *Tossina difterica cmc. 0.10.* (D).

	3 dicembre ore 10½ a. e 3¼ p.	4 dicembre		5 dicembre
		ore 10 a.	ore 4 p.	..
	Temperatura del termostato			
	34, 34.5	33.5	36.6	34
	Dopo 5 ore	Dopo 23 ore	Dopo 29 ore	
Scolorati .	110	187	55	..
Colorati. .	8	21	8	..
	6 %	10 %	12 %	..

Controllo al N. 18.

Tavella N. 48. — *Tetano-tossina cmc. 0.10.* (D).

	30 novembre ore 11½ a. e 3 p.	1 dicembre		2 dicembre ore 9½ a.
		ore 11 a.	ore 3 p. e 4½ p.	
	Temperatura del termostato			
	35, 34.5	33	34, 35	34
	Dopo ore 3½	Dopo 23 ore	Dopo 27 ore	Dopo circa 46 ore
Scolorati .	155	198	221	83
Colorati. .	5	16	28	39
	3 %	8 %	11 %	31 %

Controllo al N. 17.

Tabella N. 49. — *Tetano-tossina cmc. 0.10.* (D).

	26 dicembre ore 4 p.	27 dicembre	28 dicembre
	Temperatura del termostato		
	34	32.5-33	..
		Dopo 24 ore	Dopo 48 ore
Scolorati . . .	..	145	70
Colorati	..	15	30
	..	9 %	30 %

Controllo al N. 13.

I resultati, come vedesi, non furono diversi, anzi la cifra della mortalità dei leucociti fu in genere singolarmente bassa, forse perchè la piccola aggiunta di brodo, quello ove eran disciolte le tossine, costituiva pei leucociti un buon mezzo di conservazione.

Codesti resultati armonizzano pienamente con quanto è già noto dell'azione di entrambi questi veleni, tetanico e difterico, sui vari esseri unicellulari.

Pur astraendo dal fatto che queste tossine si mostrano inoffensive verso

i microbi, i quali anzi possono pullulare nei liquidi ove sono disciolte e distruggerle, le esperienze di Gengou (1) e di altri sugli infusori ciliati concludono per la nessuna azione delle tossine menzionate sui parameci.

Per quanto riguarda il loro comportamento di fronte ai globuli bianchi, è notevole l'osservazione di Arneth. Questi nello studiare le alterazioni che subisce il quadro ematologico dei leucociti neutrofili nelle varie malattie infettive, trovò che nel tetano codesto quadro resta affatto inalterato, ossia la distruzione dei globuli bianchi non viene aumentata; la qual cosa anch'egli spiega con la nessuna affinità che, a differenza delle cellule nervose, i leucociti avrebbero per la tossina tetanica.

Non altrettanto concordi coi nostri apparirebbero i reperti di Arneth nella difterite, in cui le alterazioni nel quadro ematologico dei neutrofili, sono assai notevoli. Per vero in tutti e tre i casi riferiti l'infezione fu gravissima, alta la febbre, rapido l'esito letale e, secondo lo stesso Arneth ammette, in uno almeno di essi era sopravvenuto un processo settico che infettava direttamente il sangue. Ma pur ritenendo che negli altri due casi si fosse diffusa in circolo la sola tossina, provocando le alterazioni ematologiche dall'A. osservate, non per questo vi sarebbe da dubitare degli esperimenti in vitro. Anzi i loro resultati sono qui tanto più netti, inquantochè non turbati da influenze d'altra natura, quali invece sono facili ad aversi nell'organismo vivente.

Nè le alterazioni nel quadro ematologico, nè la leucocitosi in seguito al passaggio di questi veleni in circolo sono necessariamente da ascrivere all'opera diretta delle tossine, potendo, a nostro vedere, esser provocate per via indiretta. Ma di ciò in appresso.

Tubercolina. — Dal gruppo delle proteine scegliemmo per le nostre prime prove la più nota tra esse, cioè la tubercolina. Il prodotto adoperato proveniva dall'Istituto vaccinogeno di Berna. Disponevamo di un tubetto, saldato alla lampada, di tubercolina concentrata, di cui un volume unito ad otto volumi di liquido dava una soluzione normale di tubercolina ad 1/10.

Si istituirono varie esperienze, unendo al sangue dosi abbastanza alte di tubercolina, quali:

1° cmc. 0,005 di tubercolina concentrata su cmc. 1 della miscela sangue e soluzione di ossalato, venendo così a formare una soluzione di tubercolina circa metà del normale, cioè ad 1/20;

2° cmc. 0,01 di tubercolina concentrata su cmc. 1 della solita miscela formando una soluzione quasi normale di tubercolina, cioè a circa 1/10;

---

(1) GENGOU. *Sur l'immunité naturelle des organismes monocellulaires contre les toxines.* Ann. de l'Inst. P. - Vol. XXII, 1898.

3° cmc. 0,05 di tubercolina concentrata su cmc. 1 di sangue e soluzione ossalato sodica.

TABELLA N. 50. — *Tubercolina (concentrata cmc. 0. 005).* (D).

	5 giugno ore 11 ½ a. e 5½ p.	6 giugno		7 giugno	8 giugno	9 giugno
		ore 10 ½ a.	ore 5 ¼ p.	..	..	..
	Temperatura del termostato					
	37.8, 38.6	32	34	..	..	..
	Dopo ore 6	Dopo ore 23	Dopo ore 30			Molto detrito, vari colorati, alcuni incerti; nessun scolorato.
Scolorati	176	74	74	..	..	
Colorati	26	80	46	..	..	
	12 %	51 %	38 % detrito	..	..	

Controllo al N. 10.

TABELLA N. 51. — *Tubercolina (concentrata cmc. 0. 01).* (D).

	5 giugno ore 11 ½ a. e 5½ p.	6 giugno ore 6½ p.	7 giugno	8 giugno	9 giugno
			..	..	..
	Temperatura del termostato				
	37.8, 38.6	32, 34	..	..	..
	Dopo 7 ore	Dopo 30 ore			Maggiore il detrito, scarsi i leucociti rimasti e tutti colorati.
Scolorati.	89	Molti colorati .. detrito.	..	..	
Colorati	12		..	..	
	12 %		..	..	

Controllo al N. 10.

TABELLA N. 52. — *Tubercolina (concentrata cmc. 0.05)*. (D).

	13 giugno ore 11½ a e 5 p.	14 giugno ore 5½p.
	Temperatura del termostato	
	35, 35	34.5, 35.5
	Dopo 6 ore	Dopo 30 ore
Scolorati	92	104
Colorati.	8	42
	8 %	28 %

La mortalità dei globuli bianchi dopo le prime sei, sette ore risultò, come vedesi, dell'8 al 12 °/₀, ossia non apprezzabilmente aumentata in confronto della norma (vedasi anche controllo n. 10). Dopo 24-30 ore i leucociti che si rinvennero morti furono per vero in alcune prove abbastanza numerosi e nei preparati si scorgeva anche del detrito; ma nel valutare i risultati conviene tener conto che la stagione calda e le alte temperature del termostato non eran certo le più propizie alla lunga conservazione dei leucociti. Onde è prudente restringere il confronto alle cifre ottenute dopo le prime ore di contatto.

Esse mostrerebbero che la tubercolina, nelle dosi con cui si sperimentò, non esplica un'azione evidentemente nociva sui globuli bianchi.

Leucocidina stafilococcica. — Essendo noto per gli studi di Van de Welde, di Bail e di Neisser e Wechseberg, che lo stafilococco produce un veleno (leucocidina) il quale agisce direttameute sui leucociti, uccidendoli e dissolvendoli, credemmo opportuno provarne l'azione col nostro metodo e di studiare anche quale influenza ha sui leucociti lo stafilococco morto indipendentemente dalla leucocidina da esso segregata.

La leucocidina stafilococcica si forma, come è risaputo, nelle colture in brodo a cominciare dal 4° giorno e raggiunse nell'ottavo il suo massimo.

Noi, per eliminare la possibilità di una qualsiasi azione del terreno di coltura sui leucociti, in luogo delle colture in brodo, preferimmo servirci delle colture in agar.

Tenuto pertanto lo stafilococco piogene aureo per cinque giorni in agar-cultura, ne furono emulsionate tre patine in una soluzione di ossalato di sodio all'1 °/₀.

L'emulsione fu conservata per 24 ore in termostato a 42 c. e da ultimo filtrata con le dovute cautele attraverso filtri di porcellana. Si raccolsero

così cmc. 7 di un filtrato perfettamente sterile, come dimostrarono le intraprese prove culturali di controllo.

Cmc. 0,25 di questo filtrato furono aggiunti, insieme ad altri cmc. 0,25 di semplice soluzione di ossalato di sodio, a cmc. 0,50 di sangue puro.

Osservato dopo circa sei ore di permanenza nel termostato, il tubetto, ove era raccolto il miscuglio, lasciava scorgere intensa emolisi e la numerazione, tosto eseguita dava le cifre trascritte nella sottostante tabella.

TABELLA N. 53. — *Filtrato di stafilococco piogene aureo (cmc. 0.25).* (E).

	9 giugno ore 11 a. e 5½ p.	10 gennaio ore 5 p.
	Temperatura del termostato	
	37, 37.2	37, 37
	Dopo ore 6½	Dopo ore 30
Scolorati	52	Ancora scorgonsi rarissimi scolorati
Colorati.	53	
	50 %	

Controllo al N. 11.

In una seconda esperienza, la dose del filtrato di stafilococco fu diminuita e portata a soli cmc. 0,10. Questi, diluiti con cmc. 0,40 di soluzione semplice di ossalato di sodio, furono uniti a cmc. 0,50 di sangue. Anche qui si ebbe dopo poche ore un'evidente emolisi nel tubetto ove era raccolto il sangue ed una forte proporzione di leucociti colorati.

TABELLA N. 54. — *Filtrato di stafilococco aureo (cmc. 0.10).* (E).

	11 giugno ore 11½ a. e 6 p Temperatura del termostato 36
	Dopo 7 ore
Scolorati.	95
Colorati	56
	37 %

Controllo al N. 12.

L'alta percentualità dei leucociti morti rinvenuta in ambo le prove e che sale nella prima tabella al 50 % e nella seconda al 37 %, dopo solo sei, sette ore di contatto, non trova riscontro in nessun' altra delle esperienze da noi finora eseguite con sostanze tossiche, come pure senza riscontro è la profonda alterazione subìta in sì breve lasso di tempo dai leucociti. Ed invero si scorgevano nei preparati microscopici frammenti e leucociti in via di disfacimento; in molti globuli colorati anche il nucleo appariva alterato, avendo perduto la nettezza dei suoi contorni.

L'azione leucocidica del filtrato dello stafilococco ha dunque anche col nostro metodo la più ampia dimostrazione.

Filtrato di culture di tifo. — Dalle precedenti eseprienze, dirette ad investigare l'azione dei bacteri vivi, sui globuli bianchi del sangue, abbiam visto risultare che fra i germi esaminati, il bacillo del tifo, dopo lo stafilococco, è quello che uccide in maggior numero i leucociti.

Ora sorge spontaneo il quesito: l'uccisione e la distruzione dei leucociti è anche qui esercitata, analogamente a quanto fa lo stafilococco, a mezzo di un veleno leucocidico?

Indagini sull'esistenza di un veleno tifico con azione dannosa sui leucociti furono tentate con diverse prove.

In una prima esperienza furono emulsionate quattro patine di agar-cultura di tifo, vecchie di tre giorni, in circa cmc. 8 di una soluzione fisiologica di cloruro di sodio. L'emulsione fu tenuta per un'ora a 70 C. e dopo dodici ore filtrata.

Del filtrato furono presi cmc. 0,05 ed aggiunti ad un cmc. del miscuglio sangue ed ossalato di sodio. Il risultato fu affatto negativo.

TABELLA N. 55. — *Filtrato di tifo emulsionato in soluzione fisiologica di Na Cl, cmc. 0.05.* (D).

	20 maggio ore 5 p.	21 maggio ..	22 maggio ..
	Temperatura del termostato		
	35.5	36.5, 36.8	35.2
		Dopo 24 ore	Dopo 48 ore
Scolorati . . .	..	136	100
Colorati. . . .	..	26	53
	..	16 %	34 %

In una seconda prova si raccolsero egualmente tre patine di tifo, ma del numero III, più virulento, e si tennero due giorni in plasmolisi in circa cmc. 6 della soluzione fisiologica di cloruro di sodio; poi, dopo averle esposte per tre quarti d'ora a temperatura di 58, furono filtrate.

Al sangue si unì una dose maggiore di filtrato e cioè cmc. 0.15 su cmc. 1,00.

TABELLA N. 56. — *Filtrato di tifo emulsionato in soluzione fisiologica di Na Cl, cmc. 0.15.* (D).

	28 maggio ore 5½ p.	29 maggio ..	30 maggio ..
	Temperatura del termostato		
	37	35, 36.5	35, 36.5
		Dopo 24 ore	Dopo 48 ore
Scolorati . . .	..	115	60
Colorati	..	30	40
	..	20 %	40 %

Come vedesi dalle cifre percentuali, neppure in questo caso si ottennero risultati positivi.

Si passò pertanto ad un terzo gruppo di ricerche, procedendo alla preparazione del filtrato in maniera perfettamente identica a quella praticata per lo stafilococco piogene aureo (V. pag. 54).

Agar-culture di tifo I e di tifo III, datanti da 5 giorni, furono emulsionate in ossalato di sodio all'1 % (quattro patine del tifo I in cmc. 5 della soluzione suddetta e quattro patine del tifo III in cmc. 4 della medesima). Le emulsioni furono poscia tenute per 24 ore alla temperatura di 42°, quindi filtrate; ed i rispettivi filtrati nella prova sul sangue furono, come dalla tabella, i seguenti:

Nella tabella 57 a cmc. 0.50 di sangue puro vennero aggiunti cmc. 0.25 della soluzione all'1 % di ossalato di sodio e cmc. 0.25 del filtrato di tifo I.

TABELLA N. 57. — *Filtrato di tifo I emulsionato in una soluzione all'1 % di ossalato sodico, cmc. 0.25.* (D).

	15 giugno ore 11¾ a. e 5¾ p. 35, 35.5 Temperatura del termostato
	Dopo ore 6½
Scolorati	95
Colorati	5
	5 %

Alla tabella 58, le stesse proporzioni della precedente; ma i cmc. 0.25 di filtrato appartenevano al tifo III.

TABELLA N. 58. — *Filtrato di tifo III emulsionato in una soluzione all'1 % di ossalato sodico, cmc. o. 25.* (D).

	15 giugno ore 11 ¼ a. e 5 ¾ p.	16 giugno ore 11 a.
	Temperatura del termostato	
	35, 35.2	36.2
	Dopo ore 6 ½	Dopo 24 ore
Scolorati	130	80
Colorati.	8	39
	5 %	32 %
	Controllo al N. 13.	

Nella tabella 59 il filtrato dal tifo III fu unito a parti eguali col sangue cmc. 0.50 : 0.50.

TABELLA N. 59. — *Filtrato di tifo III emulsionato in una soluzione all'1 % di ossalato sodico, cmc. 0.50. (D).*

	16 giugno ore 11½ a. e 5 p.	17 giugno ore 11½ a.
	Temperatura del termostato	
	36.5, 37.5	36.2
	Dopo ore 5 ½	Dopo 24 ore
Scolorati	91	61
Colorati.	9	39
	9 %	39 %
	Controllo al N. 14.	

In un'ultima ricerca il filtrato fu ottenuto da un'emulsione nella soluzione ossalato-sodica (cmc. 8) di tre culture di tifo vecchie di oltre un mese, e tenute per 24 ore in plasmolisi a temperatura ambiente.

Esso fu mescolato a parti eguali col sangue cmc. 0. 50 : 0. 50.

TABELLA N. 60. — *Filtrato di un'emulsione di bacillo di tifo in ossalato sodico all'1%, cmc. 0. 50. (D).*

	30 dicembre ore 10½ a. e 3½ p.	31 dicembre ore 3½ p.
	Temperatura del termostato	
	35. 5, 37	35
	Dopo 5 ore	Dopo 29 ore
Scolorati	144	165
Colorati.	15	82
	9 %	33 %

Seguendo il criterio su cui abbiamo altre volte insistito, e cioè sulla convenienza di scegliere come termine di confronto soltanto le prime cifre, i risultati delle sei suesposte tabelle ci appariranno tutti concordi nel mostrare che in nessuno dei vari filtrati del bacillo tifico si contenevano sostanze nocive alla vitalità dei leucociti. Le percentuali ottenute furono infatti:

Tabella	57.	Dopo 6-7 ore	5 %;	
Id.	58.	Id.	5 %;	
Id.	59.	Id.	9 %;	
Id.	60.	Id,	9 %;	dopo circa 30 ore 33 %.
Id.	55.	Dopo circa 24 ore	16 %;	
Id.	56.	Id.	20 %;	

Il contrasto fra queste cifre e quelle ottenute col filtrato di stafilococco (50, 37 % dopo sei, sette ore nonostante la minor quantità di filtrato mescolata al sangue) salta agli occhi con la massima evidenza.

(Continua).

III.

L' *Entamoeba hominis* (Casagrandi e Barbagallo, 1897) e l' *Entomoeba histolytica* (Schaudinn, 1903) in rapporto con la cosidetta *Dissenteria amebica.*

Osservazioni del dott. PIETRO BARBAGALLO.

Da un pezzo in qua non vi è giornale o rivista, in cui non si riportino casi di dissenteria da amebe, così interpretati per la presenza di questi protozoi nelle feci degli ammalati.

Ora la questione delle amebe nella etiologia della dissenteria fu da Casagrandi e da me (1) studiata in vari lavori sin dal 1895, e ad onor del vero, dopo tutte le ricerche morfologiche e biologiche, rimanemmo così convinti, che le quistioni trattate fossero, almeno nelle loro linee generali, definite da non credere più opportuno di tornare sopra ad alcuna di esse, non ostante le pubblicazioni svariate sull'argomento non sempre d'accordo coi fatti da noi esposti.

Però, in questi ultimi tempi avendo lo Schaudinn (2), zoologo, al quale si devono importanti lavori nel campo dei protozoi, presa a studiare anche l'*amoeba coli*, venendo a conclusioni, che, al certo, devono essere discusse, prima di venire integralmente accettate, credo opportuno tornare sulla questione.

Lo Schaudinn, adunque, pur accettando la proposta da noi fatta di creare un genere a sè delle amebe endoparassitiche, il genere *entamoeba*, non è d'accordo con noi nell'ammettere per l'uomo una sola *entamoeba* parassita, la *coli*, quella che chiamammo *entamoeba hominis*, ma distingue la *coli* comune, innocua abitatrice dell'intestino dell'uomo, e la *histolytica* patogena e causa della dissenteria, adducendo tali caratteri differenziali tra di loro, da far sospettare, persino, che appartengano a due generi diversi.

Stando, infatti, a quanto egli afferma, non sarebbe più possibile confondere l'*entamoeba histolytica* con l'*entamoeba coli,* neppure quando questa è giovane. L'ectoplasma nettissimo, più rifrangente dell'endoplasma; l'endoplasma granuloso, di aspetto vitreo, filante, vischioso; il nucleo eccentrico, difficilmente distinguibile, omogeneo, poco rifrangente, senza membrana acromatica, con una struttura speciale, le cisti, o piuttosto spore, piccole (3-7 μ) e il diverso modo di moltiplicarsi della *entamoeba coli* per scissione semplice e per schizogonia, dell'*entamoeba histo-*

(1) Casagrandi e Barbagallo. *Sull' « Amoeba coli » Lösch.* Boll. dell'Acc. Gioenia di scienze naturali in Catania, sed. 27 gen. e 24 nov. 1895.

Id. *Entamoeba hominis* s. *amoeba coli, Lösch.* Catania, 1897, con tavole.

Id. Ann. d'Igiene sper. Vol. VII, fasc. I, 1897, con una tavola.

(2) Schaudinn Fr. Arbeiten A. d. k. Gesund. Vol. 19, p. 547 e seg., 1903.

lytica per scissione e per gemmazione, farebbero nettamente distinguere questa ultima dalla prima.

Ma conviene subito far notare che la questione concernente l'esistenza di varie forme di amebe nell'intestino dell'uomo non è nuova. Noi, sin dal 1895, ci occupammo fra l'altro della possibilità di esistenza di più forme di *amoeba coli* nelle feci dei sani, dei diarroci e dei dissenterici; tanto più che il Quincke e il Roos (1) avevano affermato esistere due varietà patogene di *amoeba coli*, la *felis*, causa di una grave dissenteria, la *mitis*, causa di dissenteria leggiera, alle quali aggiunsero l'*amoeba coli* dei sani, non patogena, quantunque non distinguibile per i caratteri morfologici, dalla *mitis*, che chiamarono *amoeba intestini vulgaris*.

Ci fu, però, allora assai facile riconoscere che le amebe del Quincke e Roos corrispondevano ad una sola forma amebica, la quale, nei diversi stadî ed ambienti modificava i suoi caratteri. Conviene, infatti, ricordare che evvi una certa variabilità nelle *amebe libere*, relativamente alla grandezza, all'aspetto, al contenuto, alla presenza di corpi estranei, ai movimenti e nelle *incistate* riguardo alla grandezza, alla forma, al contorno, al contenuto.

1. Forme libere. — *Grandezza.* — Questa è variabile non intorno a un piccolo numero di μ, quale è quello per cui differiscono l'*amoeba coli felis* e l'*amoeba coli mitis* (10 μ) del Quincke e Roos, ma intorno a un numero di μ, che varia da 5 a 10 e persino a 60 μ, e questo, notisi bene, nella medesima feccia: ricorderò sul proposito un caso di tifo, in cui osservammo accanto ad amebe grandi 30 μ. un'ameba di 90 μ.

Aspetto. — Anche questo è suscettibile di variazioni grandissime, ed è quindi inutile ripetere, che in base ad esso le amebe potrebbero distinguersi, senza per questo farne specie a sè, in varie sorta: ialine, vacuolate, granulose e che ognuna di queste forme può essere più o meno trasparente a seconda delle sostanze inglobate: del resto, com'è naturale, più trasparente è senza dubbio la ialina, meno la vacuolata, molto meno la granulosa.

Contenuto. — L'*entamoeba hominis* può non esser granulosa, può esserlo poco, può esserlo molto, può mancare di vacuoli, può esserne provvista di un solo, o di pochi, o di molti grandi e piccoli senza per altro che questo imponga la necessità di differenziare tutte queste varie forme fra di loro, o un'ameba speciale sol perchè s'è trovata più frequente una forma che un'altra.

Questa variabilità dei caratteri delle amebe dipende dal nutrimento che trovano nelle feci. Bisogna tener presente che esso è in gran parte costituito da un materiale solido, quindi quando la feccia è ricca di particelle solide, di cellule catarrali, ecc., l'ameba mostrasi granulosa e carica di alimenti costituiti appunto dalle suddette particelle solide; per converso rendendo il materiale estremamente liquido e rarissimo di particelle solide, le amebe cambiano assolutamente d'aspetto. In-

(1) Quincke e Roos. — *Uber Amöben-enteritis.* Berliner klin. Woch., n. 45, 1893.

fatti, sottoponendo individui affetti da epatiti e da nefriti, che avevano amebe fortemente granulose nelle feci, alla dieta lattea assoluta, vedemmo che nelle amebe la granulosità grossolana veniva man mano sostituita da una granulazione più fina e contemporaneamente si venivano a rendere evidenti i vacuoli, i quali sembravano anche crescere di numero.

Presenza di corpi estranei e specialmente di emazie. — Molti sono i corpi estranei, che si possono trovare entro il corpo delle amebe. Essi variano a seconda dello ambiente fecale, nel quale le amebe vivono. Se vi si trovano corpuscoli rossi, le amebe li inglobano, se è molto ricco di cellule catarrali ne inglobano i nuclei, se vi si trovano molti detriti vegetali, sono frequenti quelle che ne contengono degli inglobati, ecc. La mancanza di proprietà d'inglobare corpuscoli rossi come carattere differenziale tra una *amoeba coli* patogena e non patogena non esiste.

Le amebe non ne contengono inglobati quando non ne trovano.

Movimenti. — Anche la vivacità maggiore o minore dei movimenti dell'ameba è uno dei fatti, che non può servire a differenziare una forma di ameba dall'altra, giacchè dipende specialmente dall'età e dalla nutrizione dell'ameba. Le amebe molto piccole, che sono verosimilmente le più giovani, sono molto vivaci e spesso si trovano accanto a forme grandi che sono molto meno mobili. Anche le forme meno nutrite, quali sono quelle che si rinvengono in feci estremamente liquide, sono molto vivaci.

2. Forme cistiche. — *Grandezza.* — Le amebe incistate si presentano di grandezza svariata, e una piccola differenza di 3-5 μ non impone nessuna distinzione fra forma incistata e forma incistata. Esaminando feci normali, si trova che le dimensioni delle amebe incistate si aggirano intorno a un numero di μ assai maggiore, e così succede in quelle di diversi individui ammalati e persino nella feccia di uno stesso individuo.

Forma. — È variabile anch'essa, e, fatto degno di nota, la maggiore variabilità si trova in quelle amebe dei sani che secondo il Quincke e il Roos e lo Schaudinn, dovrebbero essere forme a sè. Esse si trovano di forma rotonda od ovale nella medesima feccia e perfino nello stesso preparato.

Anche in feci diarroiche tifiche, che tendono a divenire poltacee, si osservano indifferentemente amebe rotonde ed ovali.

Contorno. — Il Quincke e il Roos credettero di osservare nelle amebe incistate del loro primo caso la mancanza di un doppio contorno, il quale esisteva nelle amebe del secondo caso. Bisogna, però, volendo far paragoni fra i contorni delle varie amebe incistate, non confondere quelle in via d'incistarsi con quelle già incistate.

Nelle feci, infatti, si rinvengono più o meno numerose amebe rotondeggianti od ovalari, trasparenti, senza il doppio contorno caratteristico delle forme incistate: per lo più si tratta delle forme ialine, che nell'atto dell'incistarsi passano un periodo più o meno lungo in questo stadio.

Contenuto. — Studiando individualmente ciascuna forma incistata a fresco, si trova che qualcuna non lascia intravedere nessun corpicciuolo di aspetto nu-

cleare, qualcun'altra ne lascia intravedere diversi. Certo non si possono stabilire dei tipi sotto questo riguardo: il fatto però è innegabile.

Qualche volta rimangono anche inglobati corpuscoli estranei, che rappresentano dell'alimento immagazzinato.

***

Ho voluto riferire tutti questi particolari, perchè debbono tenersi presenti, prima di accettare la distinzione fatta dallo Schaudinn di un'*entamoeba coli* e di un'*entamoeba histolytica*, e perchè la loro conoscenza può permettere di vedere se i caratteri addotti dall'A., come particolari di quest'ultima, si rinvengono anche nell'*entamoeba coli* o *hominis*, come diciamo noi.

In fondo, stando a quel che egli dice, le differenze tra le due amebe si possono far risiedere:

1. Nell'*ectoplasma* e nell'*endoplasma*;
2. Nel *nucleo*;
3. Nelle *forme cistiche*;
4. Nel modo di *riproduzione*;
5. Nell'*azione patogena*.

1. — a) *Sui caratteri differenziali dell'ectoplasma*. — La differenza sostanziale fra l'ectoplasma delle due amebe starebbe in fondo, nella maggior rifrangenza da parte di quello dell'*entamoeba histolytica*. Ma nelle *entamoebae hominis* giovani quand'è possibile osservarlo (si prestano meglio le forme non fortemente granulose), esso è precisamente costituito da uno straterello sottile perfettamente ialino, visibile alla periferia del corpo delle amebe. Mancherebbe in esse solo il carattere della consistenza mucosa del protoplasma, che, francamente, non saprei come rilevare.

b) *Sui caratteri differenziali dell'endoplasma*. — Avemmo già occasione di rilevare essere bensì vero che le amebe assumono vari aspetti nelle feci a seconda del contenuto e specialmente dei granuli e dei vacuoli, ma voler trovare differenze in questi caratteri tra le singole forme non è possibile, essendo la granulosità maggiore o minore, i vacuoli più o meno numerosi ed evidenti e di una grande variabilità. Ripeto: l'*entamoeba hominis* può non essere granulosa, può esserlo poco, può esserlo molto, può mancare di vacuoli, può esserne provvista di uno solo, o di pochi, o di molti grandi o piccoli.

2. *Sui caratteri differenziali del nucleo*. — Considerando i caratteri del nucleo dell'*entamoeba histolytica* in paragone con quello delle forme giovani di *entamoeba hominis*, le differenze diventano di pochissimo valore. Infatti le piccole *entamoeba hominis*, che si trovano, p. es., nelle feci tifiche nel periodo di stato del morbo, hanno un nucleo, che quasi sempre è invisibile, difficilmente colorabile, e qualche volta entro di esso si osservano anche dei corpicciuoli rotondi in numero svariato, cioè simile se non identico a quello della *histolytica*.

3-4. *Sui caratteri differenziali delle forme cistiche e sul modo di riproduzione*. — L'estrema picciolezza delle forme cistiche dell'*entamoeba histolytica* potrebbe es-

sere uno dei caratteri differenziali degni di nota, quando si trattasse realmente di forme cistiche. Ma perchè non dovrebbero essere forme giovani di *entamoeba hominis* arrotondatesi in riposo, con il loro strato più chiaro alla periferia, in modo da apparire come incistate? E se anche non sono riferibili a forme in riposo, perchè non potrebbero avere origine sempre dall'*entomaeba hominis* dacchè noi abbiamo osservate e figurate cisti di grosse *entamaebae hominis* con entro cisti più piccole, contenenti corpicciuoli, i quali a guisa di spore poi fuoriuscivano da esse? Evidentemente astrazion facendo dalla grande cisti avvolgente, questi corpi possono corrispondere alla piccola cisti dell'*entamoeba histolytica* e al suo modo di moltiplicarsi per gemmazione.

5. *Sull'azione patogena.* — Rimane però la questione della particolare azione patogena dell'*entamoeba histolytica*, questione che ha il suo contraccolpo in patologia, proprio nel momento in cui i batteriologi, una volta fautori dell'etiologia amebica, a poco a poco si sono andati ricredendo e non ne sono rimasti che pochi a sostenerla. E la questione viene risollevata da un eminente naturalista, lo Schaudinn, non ostante i risultati a cui avevano condotto le ricerche, note da tempo, nostre, del Celli e Fiocca (1), dalle quali ci pareva derivare chiara la dimostrazione dello erroneo concetto di supporre la dissenteria determinata da amebe, e non ostante che uno dei fautori dell'etiologia amebica, il Kruse (2) l'avesse messa a tacere e combattesse ora per avocare a sè la priorità della scoperta del *b. dissenterico*, già veduto e studiato dal Celli e poi dal Shiga.

È inutile sottilizzare: alle amebe si potrebbe dar peso come agenti etiologici della dissenteria, solo quando fosse dimostrato potersi essa ottenere con inoculazioni di feci contenenti amebe, ma prive di *b. dissenterici.*

Del resto, tutte le volte che le feci dissenteriche si sono dimostrate non contenere i batteri della dissenteria ma solo amebe, inoculate nei gatti, sono rimaste del tutto innocue per questi animali e le amebe non vi hanno attecchito. Ciò è accaduto di recente anche al Fenoglio (3).

Ecco perchè coloro i quali credono all'azione patogena delle amebe, debbono confessare che la prova assoluta dell'azione delle amebe nella dissenteria non potrà essere fornita, che con l'inoculazione di colture pure di amebe coli, colture che non si sono potute ottenere.

A questo proposito cade qui acconcio dire che la Broïdo (4) la quale viene appunto di recente a questa conclusione, in una rivista sugli agenti patogeni della dissenteria, colloca me e il Casagrandi tra coloro che ammettono di aver coltivato l'*entamoeba hominis.* Ciò è strano ed assolutamente contrario ai risultati

---

(1) Celli e Fiocca. — *Sulla biologia delle Amebe.* (Ann. d'Igiene sper., vol. V, fasc. II, 1895).

(2) Kruse e Pasquale. — *Untersuch. über Dysenterie und Leberabscess.* (Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionsk., Bd. XVI, 1894).

(3) Fenoglio. *Sull'azione patogena dell'amoeba coli.* Scritti medici pubblicati in onore di C. Bozzolo. Torino, 1904.

(4) Broïdo. *Des agents pathogéniques de la dissenterie.* Arch. de méd. exp. et d'Anat. path., fasc. VI, 1903.

delle nostre ricerche. Noi appunto abbiamo sostenuto che l'*entamoeba hominis* non si può coltivare ed abbiamo pubblicato al proposito un lavoro « sulle coltivazioni delle amebe » (1) le cui conclusioni sono appunto queste: « che le amebe parassite, tratte dalle feci non si sviluppano nelle colture e che nelle stesse invece si sviluppano amebe abituate a vivere in vita libera, fornite di un vacuolo e di una cisti mononucleata ».

A me pare, adunque, che le prove dirette a dimostrare l'azione patogena dell'*entamoeba histolytica* manchino, e che quelle indirette non possano avere alcun peso nel riferire ad una qualsiasi ameba intestinale un'azione patogena.

Dopo di ciò si deve ritenere un'argomentazione filosofica l'affermare che le amebe possano esplicare accanto ad un'azione meccanica anche un'azione tossica della quale ultima si avrebbero le prove nella necrosi dell'epitelio intestinale e del fegato: questi fatti possono essere dovuti all'azione di agenti batterici.

Del pari quando non si è ottenuta la dissenteria nei gatti, scaldando a 45° per 35 minuti feci dissenteriche, come è accaduto al Marchoux, invece di pensare, come si è fatto, che ciò fosse una dimostrazione indiretta dell'azione patogena delle amebe, non si è riflettuto che le feci adoperate non riproducevano la dissenteria, perchè o non vi era il bacillo dissenterico, o essendovi, s'era attenuato e non attecchiva nell'intestino dei gatti, o che non si trattava di vera dissenteria? e, sopratutto, perchè contemporaneamente non si è ricercato il *b. dissenterico*.

Nè vale il ragionamento, dirò così, terapeutico, a salvare l'etiologia amebica della dissenteria, cioè il veder scomparire le amebe col migliorare del processo morboso, giacchè è noto fino dai primi studi del Grassi che indipendentemente da qualunque altro fatto, appena le feci tendono da liquide a divenire poltacee, le amebe libere scompaiono, e non sempre vi ricompaiono incistidate. Anche nel tifo le amebe con il migliorare del processo scompaiono, senza che a nessuno sia mai venuto in mente di ritenerle causa di tal malattia.

Come ancora non vale il criterio anatomo-patologico al quale mostra di appoggiarsi anche lo Schaudinn nell'attribuire azione patogena alla sua *entamoeba histolytica*. Far questo significa non tenere nel dovuto conto le oramai classiche esperienze fatte inoculando nei gatti feci dissenteriche in cui le amebe erano state uccise con soluzioni amebicide (Casagrandi e Barbagallo) o col calore (Celli e Fiocca), esperienze che condussero, ciononostante, ad ottenere la dissenteria negli animali. Del resto, come potrebbero i dati anatomo-patologici fornire il mezzo di differenziare una speciale varietà patogena di amebe, quando anche la comune *entamoeba coli* si sviluppa nell'intestino dei gatti presentante le stesse lesioni, ciò che fu ottenuto dal Casagrandi e da me inoculando feci di individui sani con *amebe coli* dopo aver inoculate feci di dissenterici non contenenti amebe, anzi addizionate di liquidi amebicidi?

Quindi concludendo:

La presenza nelle forme di dissenteria amebica di un'ameba differente dal-

---

(1) Catania, 1897, e Cent. für Bakt., maggio 1897.

l'*entamoeba hominis* non è ammissibile, stantechè le amebe intestinali parassitiche dell'uomo hanno caratteri morfologici e biologici di una certa variabilità, tenendo presente la quale non è possibile differenziare un'*entamoeba histolytica* dalla comune *entamoeba hominis*.

Gli esperimenti e le osservazioni cliniche tendenti a dimostrare l'azione patogena di una di tali amebe, ad es.: la *felis* del Quincke e Ross, la *histolytica* dello Scaudinn, non sono che la ripetizione più o meno modificata del vecchio esperimento del Lösch (1) e non dimostrano che l'ameba sia patogena, ma che le feci, nelle quali non è esclusa la contemporanea presenza del *bacillo dissenterico*, sono patogene per i gatti.

***

Evidentemente, adunque, l'etiologia amebica della dissenteria non avrebbe più ragione di esser presa in considerazione dagli studiosi.

Del resto, ora che si è con sicurezza individualizzato un batterio causa della dissenteria, non è più ammissibile, che in base ai soli reperti, che offre la diagnosi microscopica delle feci, coll'aggiunta e, neppure sempre, di qualche coltura diretta ad isolare batteri noti, si affermi che la dissenteria è prodotta da amebe o perchè esse si trovano nelle lesioni intestinali dei disenterici, o perchè esse tendono a scomparire dalle feci con il migliorare del processo morboso.

È tempo, ormai, di dirigere le proprie ricerche per altra via, curando in modo speciale di isolare e sopratutto di differenziare in queste feci il *b. dissenterico*, che è ormai sufficientemente descritto, e quindi può essere riconosciuto anche da chi non si è mai incontrato con esso.

Così i sostenitori della patogenicità delle amebe nella dissenteria, i quali affermano che i batteri non sono causa di essa, poggiandosi sopra gli studi di quei poco fortunati osservatori, che riuscirono ad isolare e coltivare soltanto batterî banali o comuni patogeni (streptococco, pneumococco, e sopratutto il b. coli), ai quali, naturalmente, non potevano attribuire l'etiologia della dissenteria, non v'ha dubbio, finiranno con il ricredersi e riconoscere che anche la causa della cosidetta *dissenteria amebica* è il *b. dissentericum* (Celli, 1895; Shiga, 1897; Kruse, 1900).

---

(1) LÖSCH. *Massenhafte Entwicklung von Amöben in Dick-Darm.* (Virchow's Archiv, Bd. LXV, S. 196, 1875).

L. TRIMANI, *segr. resp.*

Tip. Nazionale di G. Bertero e C.

(48)

Anno XII. Roma, luglio 1905 Vol. XII-M. (fasc. 7).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. BACCELLI

Sull'anemia aplastica

Contributo clinico del prof. dott. AGENORE ZERI
incaricato di Semeiotica Medica. Medico Primario nel Policlinico Umberto I.

La denominazione di *anemia aplastica* fu per primo adoperata dall'Ehrlich per caratterizzare una speciale forma di anemia perniciosa progressiva, nella quale si mostra quasi del tutto spento ogni potere di rigenerazione sanguigna da parte del midollo delle ossa.

Nel primo caso descritto dall'Ehrlich si trattava di una donna anemica per ripetute emorragie dall'utero (anemia secondaria post-emorragica) e che morì offrendo la sindrome di un'anemia perniciosa progressiva. Il reperto ematologico però fu in vita alquanto diverso da quello che d'ordinario suole verificarsi nell'anemia perniciosa progressiva: cioè mancò costantemente ogni forma di ematoblasta (sia normo- che megaloblasti), ed i globuli bianchi, diminuiti di numero, erano in prevalenza linfociti (80 %), mentre i polinucleari neutrofili erano rappresentati dal 14 % e i grossi mononucleari dal 3 %. All'autopsia si trovò: anemia gravissima di tutti gli

organi, degenerazione grassa del cuore, emorragie multiple del pericardio e della retina; mancante la trasformazione del midollo giallo delle ossa lunghe in midollo rosso.

Un altro caso analogo a questo fu descritto da Ehrlich istesso.

Engel, parlando del midollo aplastico, riporta un terzo caso di anemia aplastica, in cui si aveva oligocitemia discreta, forte oligocromemia, assenza di globuli rossi nucleati, non micro- nè macrociti, non policromatofilia, leucopenia relativa ed assoluta con enorme aumento percentuale dei linfociti (90 %) per rispetto ai polinucleati (7 %); assenza di eosinofili. Alla autopsia furono riscontrate le alterazioni proprie del midollo aplastico, cioè assenza di midollo rosso sia nelle diafisi che nelle epifisi delle ossa lunghe; il midollo delle ossa corte si mostrava diverso dal midollo rosso normale, cioè di un colorito grigiastro, diffluente, non contenente cellule midollari.

Bignami, nei suoi studi sull'anatomia patologica dell'infezione malarica cronica, riferisce due casi di anemia grave post-malarica, che all'autopsia non mostrarono da parte del midollo osseo segno alcuno di rigenerazione sanguigna, tanto che dal citato autore vengono rassomigliati, anche per il reperto ematologico ottenuto in vita in uno di questi casi, alla speciale forma riferita da Ehrlich,

Schaumann in una monografia sull'anemia perniciosa progressiva riferisce incidentalmente un caso di anemia aplastica occorso alla sua osservazione. Questa riguardava un uomo di 22 anni, che senza cause determinate cominciò ad anemizzarsi. Lo stato di anemia progrediva rapidamente ed all'esame obiettivo si aveva: pallore, rumore intenso sistolico al cuore, oligocitemia, oligocromoemia, globuli rossi pochissimo alterati per forma e grandezza, non globuli rossi nucleati, globuli bianchi invariati numericamente. L'infermo morì coi segni di esaurimento generale.

All'autopsia: emorragie puntiformi della cute delle coscie, dell'epicardio, della retina; agli apici polmonari tubercoli miliarici circondati da tessuto fibroso; cuore dilatato con degenerazione grassa delle sue pareti. Il midollo dello sterno era pallido, e giallo quello della epifisi omerale.

Lazarus discorrendo di midollo aplastico e di anemie aplastiche, dopo aver messo in rilievo la grandissima rarità di queste, tanto che i casi fino ad ora occorsi si possono contare sulle dita, si domanda se queste ultime si debbano considerare come speciali forme di anemia perniciosa progressiva o non piuttosto come gradi estremi di anemie croniche semplici, tanto più che il reperto ematologico si assomiglia più al reperto che nelle croniche anemie semplici suole riscontrarsi e non a quello delle vere anemie perniciose progressive.

Dal modo di reagire del midollo osseo, le anemie potrebbero, secondo lo stesso autore, esser distinte in anemie normoblastiche, megaloblastiche

ed aplastiche: in queste ultime si avrebbe come un torpore, una paralisi del potere reattivo midollare, e tale torpore si tradurrebbe sintomatologicamente con l'assenza nel sangue circolante di quelle forme caratteristiche della esagerata funzione midollare.

Che l'aplasia del midollo possa essere in rapporto con l'intensità lel processo determinante lo stato anemico e non con la specificità dello stesso lo comproverebbero le esperienze di Bettmann, il quale nelle intossicazioni sperimentali d'arsenico sui conigli ha potuto dimostrare che per dosi piccole di veleno si provocava una trasformazione del midollo giallo in rosso, mentre per dosi più elevate poteva cessare ogni reazione ed ogni funzione di compenso da parte del midollo istesso.

Da ciò l'anemia aplastica non costituirebbe una speciale forma etiologica, ma anatomica, rispondente ad alterazioni gravi del midollo delle ossa, il quale perde per così dire ogni sua virtù specifica emopoietica.

Pane nella Clinica De Renzi ebbe occasione di studiare un caso del genere riguardante un giovinetto di 16 anni, che ammalatosi in maggio 1899 con emorragie gengivali, epistassi, cefalea e vertigini morì alla fine del dicembre dello stesso anno.

In vita si notava all'esame del sangue oligocitemia, oligocromoemia, scarsi macrociti, assenza di emazie nucleate, globuli bianchi in numero presso che normale con una proporzione di polinucleari uguale a quella dei monucleari, costituiti questi da linfociti piccoli, assenza di eosinofili e di basofili.

All'autopsia si osservava d'importante: tumore di milza, degenerazione grassa del fegato e dei reni, iperplasia delle placche del Péyer e dei follicoli solitari nell'intestino, midollo delle diafisi delle tibie di colorito giallo.

Questo caso fu utilizzato da Pane per ricerche etiologiche e riuscì ad isolare dal sangue preso dal cuore del cadavere molti stafilococchi che egli con la dovuta prudenza s'astiene dal mettere in rapporto diretto colla genesi della grave anemia.

Bloch in appendice ad un suo lavoro sopra il significato dei megaloblasti e dei megalociti riporta due casi, da lui osservati, di anemia aplastica.

Nel primo si trattava di una donna polisarcica, di 63 anni, che cominciò ad ammalarsi con aspetto profondamente pallido e con debolezza generale sempre più crescente. Rimase in tale stato per 6 settimane, poi apparvero gravi emorragie dalla bocca e dal naso, numerose petecchie ed estese sugellazioni sparse in tutta la superficie del corpo. Dopo 4 giorni l'inferma morì e all'autopsia il midollo delle ossa lunghe non mostrava alcuna trasformazione linfoide e quello delle costole non presentava alcun megaloblasto; oltre le note alterazioni anatomiche dell'anemia perniciosa, nessun'altra lesione che potesse spiegare la causa della morte.

Durante la vita il reperto del sangue dava: assenza di emazie nucleate, nessun megalocito, scarsa poichilocitosi, pochi microciti; i globuli bianchi in numero di 3250 erano costituiti prevalentemente da linfociti.

L'altro caso riguardava pure una donna, di 53 anni, da breve tempo malata e che presentò fin dai primi giorni gravi ematemesi che si ripeterono nei dì seguenti fino alla morte. Quando l'A. osservò l'inferma alla ottava giornata di malattia, essa era profondamente anemica, lievemente febbricitante e presentava emorragie retiniche. L'inferma per la debolezza sempre più aggravantesi ben presto venne a morte e 4 giorni prima del decesso il reperto del sangue si segnalava per l'assenza di megaloblasti e di megalociti e per la pronunciata diminuzione dei globuli bianchi, che eran fatti prevalentemente da linfociti. Dopo lunga e paziente ricerca fu possibile di osservare qualche rarissimo normoblasta. All'autopsia, eseguita da Langerhans, non si trovò, oltre il reperto della gravissima anemia, alcun'altra causa della morte. Il midollo delle ossa lunghe mostrava soltanto nell'epifisi la colorazione normale rossiccia, nel resto il midollo era grasso.

Una discussione importante seguì in quest'anno (1904) sull'argomento dell'anemia aplastica alla Società di medicina interna di Berlino, a tale discussione parteciparono Senator, Benda, Rosenfeld, Plehn, Hirschfeld, Wolff, Michaelis.

Senator riferì su di un caso a lui occorso di una bambina di 13 anni, la quale presentò il quadro di un'anemia perniciosa progressiva, mentre il sangue si comportò come nei surriferiti casi di anemia aplastica. L'autopsia, all'infuori di una metaplasia linfatica del midollo delle ossa, non dimostrò altre speciali alterazioni.

Plehn riferì anche lui un caso di anemia aplastica. Si trattava di un robusto giovane, da poco reduce dal servizio militare e che ricorse all'ospedale per abbondante epistassi; questa si ripeteva da qualche giorno così come da qualche giorno il paziente aveva cominciato a sentirsi stanco e prostrato. Fu diagnosticata un'anemia perniciosa progressiva e l'infermo morì dopo appena 10 giorni dall'ingresso all'ospedale.

Nel sangue circolante mancò ogni segno di rigenerazione sanguigna ed all'autopsia si trovò che il midollo delle ossa lunghe era bianco-giallastro, con una estesa sclerosi anche di tutta la cavità diafisaria. Questa era occupata da una vera sostanza ossea spongiosa, entro le cui trabecole era contenuto un midollo giallo spappolabile, che a sua volta era del tutto sprovvisto tanto di cellule midollari che di corpuscoli sanguigni.

Un altro caso venne comunicato da Hirschfeld. L'osservazione riguardava una donna di 28 anni, la quale cominciò ad ammalarsi dopo un parto. La malattia durò circa 9 mesi ed ebbe esito letale. Fu ricoverata all'ospe-

dale solo negli ultimi 12 giorni di vita. L'immagine clinica della malattia fu quella di un'anemia perniciosa insieme coi segni di una grave diatesi emorragica. Colorito della cute paglierino; numerose petecchie cutanee; emorragie retiniche, emorragie gengivali, menorragie abbondantissime. Nel sangue globuli rossi 1,200,000; globuli bianchi 3600 dei quali 72 per cento linfociti; mancanti le cellule eosinofili. I globuli rossi erano alterati, ma non così spiccatamente come nella vera anemia perniciosa; mancava ogni forma di emazia nucleata. L'inferma aveva febbre modica fino a 38°, 6; lo stato d'anemia e le emorragie si andarono intensificando e la morte sopravvenne per l'anemia grave. All'autopsia si riscontrò: anemia universale, emorragie multiple delle sierose, degenerazione grassa della muscolatura del cuore. Nella cavità ossea del femore tanto nella diafisi che nelle epifisi il midollo era grasso; quanto alle costole si riusciva a stento a ricavare per espressione qualche goccia di un liquido torbido, rossastro, che esaminato al microscopio mostrava numerosi linfociti piccoli, scarsissime cellule granulose, scarsi corpuscoli rossi, dei quali pochi nucleati e tutti normoblasti.

Si trattava in questo caso in primo luogo di un'aplasia di parte del midollo osseo, ed in secondo luogo di una trasformazione linfadenoide del midollo ancora restante.

Hirschfeld, per questi casi, non ritiene propria la denominazione di aplasia del midollo delle ossa, perchè il termine di aplasia sta ad indicare un mancato sviluppo congenito di un determinato organo; mentre qui si tratterebbe di un'alterazione acquisita. Ritiene più conveniente dire atrofia del midollo osseo e non aplasia.

Rosenfeld comunicò un caso già illustrato da Baumgarten. Si trattava di un malarico, curato per tale affezione e che mostrò in vita i segni di un'anemia grave: oligocromoemia, microcitemia, modica poichilocitosi, non alterazioni quantitative e qualitative dei globuli bianchi, presenza dapprima di qualche corpuscolo rosso nucleato, poi scomparsa di questi dal sangue. La morte sopravvenne per insufficienza acuta di cuore. All'autopsia si trovò la trasformazione del midollo osseo in tessuto osseo compatto. Tale caso fu da Baumgarten definito come pseudoleucemia mielogena.

Tutti questi casi riferiti valgono a dare una chiara immagine di ciò che sotto il nome di anemia aplastica si vuol significare.

Noi qui non staremo per ora a discutere se a tale speciale forma morbosa si convenga un nome piuttosto che un altro e quale sia il posto che ad essa competa nella sistematica delle malattie del sangue, tanto più che l'accordo su tale intricata ed oscura parte della patologia umana è lungi dall'essere raggiunto e sono tanti i sistemi quanti sono i ricercatori che intorno a tale argomento si affaticano.

Qui facciamo seguire la particolareggiata esposizione del caso occorso

al nostro studio, caso che poi commenteremo nei diversi riguardi etiologici, clinici, fisiopatologici.

STORIA CLINICA. *Anamnesi.* — F.... T.... di anni 46, facchino, celibe, dimorante in Roma. Nulla d'importante si stabilisce dal lato ereditario.

Bevitore discreto di vino; modico fumatore; regolato nella dieta.

Contagiato tre volte dalla Venere: due volte di blenorragie ed una volta di ulcera molle, seguita da adenite inguinale suppurativa. Nega lues.

Da bambino andò spesso soggetto ad epistassi; da adulto invece è andato soggetto a perdite emorroidarie, le quali si sono ripetute quasi tutti gli anni ad intervalli irregolari di tempo.

All'età di 21 anno soffrì d'infezione malarica, che durò circa 3 mesi.

All'età di 28 anni soffrì di affezione acuta (influenza) per la quale fu ricoverato all'ospedale; poi, all'infuori delle perdite di sangue emorroidarie ed a cefalee frontali, che di tanto in tanto lo incoglievano, l'infermo non è andato soggetto ad altre malattie o disturbi di sorta.

Nel maggio e giugno del 1903 l'infermo cominciò a soffrire di cefalea frontale più intensa che non per il passato; poi ebbe un periodo di 15 giorni di diarrea profusa e per tale diarrea fu ricoverato all'ospedale di Santo Spirito. Durante la degenza, che durò circa un mese, fu curato con iniezioni di ferro per uno stato d'anemia abbastanza accentuato e fu dimesso in discrete condizioni. Dopo 4 mesi circa però il F.... è stato costretto a ritornare all'ospedale, per lo stato di persistente anemia, per un senso di grande spossatezza e quindi per l'impossibilità di accudire al consueto lavoro.

In questi ultimi tempi l'infermo ha accusato quasi di continuo come un peso ed un senso di oppressione all'epigastrio ed ai precordi; ha avuto perdite modiche di sangue dal retto e pare gli si siano gonfiate le gambe.

L'appetito è stato sempre conservato; ha defecato per lo più regolarmente; ha orinato sempre molto e di colore tenue. Non si è accorto se abbia avuto febbre oppure no.

Esame obbiettivo (23 novembre 1903). — Condizioni generali e della nutrizione discrete, peso kgr. 54. Sviluppo scheletrico regolare: diafisi femorali ed omerali leggermente dolenti alla pressione; sterno anche leggermente dolente nel suo mezzo. Masse muscolari non molto sviluppate, nè valide; tessuto cellulo-adiposo discreto.

Cute pallida, quasi cerea; mucose visibili pallidissime; leggieri edemi sottocongiuntivali, non edemi ai malleoli, nè pretibiali.

All'esame del capo nessuna particolarità.

Al collo ondulazioni venose (delle giugulari) e pulsazioni arteriose nelle regioni carotidee e nella incisura giugulare. Alla palpazione si percepisce distinto fra i due capi dello sterno-cleido di destra un fremito dolcissimo superficiale, che scompare con la pressione, nettamente diastolico, talvolta quasi continuo, diastolico e sistolico insieme.

All'ascoltazione i toni arteriosi nelle regioni carotidee sono appena distinti; nella sede di elezione poi si ascolta distintissimo un rumore di trottola (corrispondente al fremito palpatorio).

Torace ben conformato, simmetrico.

Apparato respiratorio normale.

Cuore leggermente grande, deborda a destra di ½ centimetro dal margine sternale, il limite basso ed estremo a sinistra è nel quinto spazio sulla papillare. Fascio vascolare sopracardiaco ingrandito debordante di

2 centimetri, tanto a destra che a sinistra dello sterno, a livello del secondo spazio.

All'ascoltazione leggiero rumore di soffio in primo tempo alla punta, più accentuato sulla sede della polmonare, con rinforzo del tono polmonare.

Polso alla radiale di frequenza normale, uguale, ritmico, piuttosto celere e compressibile.

Addome simmetrico, ben conformato, trattabile, indolente, non meteorico. Organi ipocondriaci ingranditi, ma più il fegato della milza.

Il *fegato* è a superficie liscia, a margine regolare, non molto tagliente, un poco aumentato di consistenza, indolente. Il confine inferiore è a 5 centimetri al disotto dell'arcata sulla parasternale sinistra, 3 centimetri al disopra dell'ombelico sulla linea mediana, 7 centimetri al disotto dell'arcata sulla papillare destra prolungata. Il limite superiore di ottusità relativa è contenuto in confini pressochè normali.

La *milza* si stabilisce anch'essa ingrandita alla percussione. Il polo superiore raggiunge il settimo spazio sull'ascellare media, oltrepassa l'ascellare anteriore in avanti ed in basso deborda dall'arcata.

L'esame degli organi genitali nulla rivela d'abnorme. Esplorazione rettale negativa.

Nessun disturbo somatico a carico del sistema nervoso, se si eccettua una esagerazione dei riflessi rotulei.

Esame oftalmoscopico: si dimostrano piccole emorragie retiniche, puntiformi, specialmente peripapillari, d'ambo i lati.

Urine pallide, acide, abbondanti, non contenenti albumina, nè albumose, non zucchero, nè altri principii abnormi.

Esame delle feci negativo per ciò che riguarda contenuto ematico e parassiti ò uova di parassiti.

Sangue (esame del 28 novembre 1903). Il sangue fnoriesce dal dito tenue e di color rosso sbiadito; esso si spande rapidamente ed uniformemente bene sui vetrini copri e porta-oggetti.

Globuli rossi 1,423,200 per mmc; globuli bianchi 2700 per mmc.; Hb 38 %; valore globulare 1. 36.

L'esame istologico nei preparati a fresco dà:

per i globuli rossi:

a) forma: diversa: per lo più globuli tondi, taluni ovalari, taluni a pera irregolari (poichilociti);

b) grandezza: varia; spesseggiano i microciti; v'e qualche raro macrocito;

c) colore: il maggior numero delle emazie hanno colorito emoglobinico normale; vi sono però globuli pallidi, taluni quasi del tutto acromatici.

Non si notano a fresco globuli rossi nucleati; per i globuli bianchi nessuna particolarità.

L'esame del sangue ripetuto, nei preparati a secco e colorati con eosina ed ematossilina, con la miscela triacida e con il colore di May-Grünwald (Universalfärbung), pone in rilievo le stesse alterazioni di forma e di grandezza dei globuli rossi notate a fresco; si nota altresì policromatofilia; non globuli rossi nucleati.

Quanto ai globuli bianchi non spiccano speciali alterazioni qualitative di essi; sono prevalenti i polinucleati neutrofili; però le proporzioni tra i vari elementi bianchi sono diverse dalle normali, come appare dalla seguente conta proporzionale: polinucleati e forme di passaggio 57 %;

assenza di eosinofili; mononucleati 43 %, dei quali 33 % linfociti, 5 % mononucleati medi e 5 % mononucleati grandi.

Riassunto dei diari. — L'infermo è stato sotto la nostra diretta osservazione dal 23 novembre 1903 al 30 gennaio 1904 (giorno della morte), cioè per un periodo di 2 mesi e 8 giorni.

Lo stato generale da discreto che era all'ammissione andò gradatamente peggiorando, sino a farsi gravissimo negli ultimi giorni di vita.

Il peso corporeo si mantenne invariato (54 kg.); coll'aggravarsi del male non si notò scomparsa del tessuto cellulo-adiposo sottocutaneo.

Il colorito della cute fu sempre pallidissimo, con una leggiera tinta giallognola tendente al paglierino; negli ultimi giorni di vita il pallore era cadaverico. All'infuori degli edemi congiuntivali non si stabilirono mai edemi in altre regioni; non si notarono mai sulla cute manifestazioni emorragiche di sorta.

La temperatura si comportò abnormemente nel senso che l'infermo andava soggetto a movimenti febbrili per lo più quotidiani: la febbre era ad insorgenza vespertina, raggiungeva i 38°-38° 5, intermetteva senza sudori, ed all'infuori dell'accresciuta temperatura non si rendeva manifesta per altri disturbi.

Il sensorio, integro nei primi 40 giorni, s'andò obnubilando in prosieguo e l'infermo si fece apatico, tonto e smemorato. Negli ultimi giorni ebbe delirio calmo, presentò disturbi gravi della loquela (afasia, parafasia) e morì in coma.

Quanto a disturbi subiettivi l'infermo si lamentava spesso di cefalea intensa frontale, specialmente diurna; una volta la cefalea fu a tipo emicranico (emicrania sinistra); qualche altra volta si lamentò di dolori nevralgici intercostali.

Apparato respiratorio: non comparvero mai note abnormi di sorta.

Apparato cardio-vascolare: il cuore si mantenne sempre grande e coll'aggravarsi della malattia si fece maggiormente debordante a destra, nel mentre che la punta si spostava in basso e all'infuori (dal 5° spazio sulla papillare, dietro la VI costola, 1 centm. ½ oltre la papillare). Parallelo a questo ingrandimento (per dilatazione) del cuore si verificò un ingrandimento della zona di ottusità sopracardiaca (dovuta al fascio dei grossi vasi), zona che misurata all'altezza del 2° spazio fu negli ultimi giorni di vita di 8 centimetri.

Il rumore in primo tempo, che s'udiva alla punta e sulla sede della polmonare, si fece più intenso e diffuso; del pari crebbero d'intensità i rumori venosi al collo. Il cuore ed il polso alla radiale furono per lo più ritmici: però erano abbastanza instabili, nel senso che ogni menomo movimento bastava a concitare la loro azione.

Il polso alla radiale fu sempre frequente, per lo più ritmico, celere ed a pressione bassa.

All'infuori delle emorragie retiniche peripapillari non si ebbero mai altre manifestazioni emorragiche, non solo della cute, ma neppure delle mucose.

Apparato digerente. — L'appetito conservato da principio andò sempre più diminuendo; negli ultimi giorni l'infermo accusò sete vivissima. L'alito divenne fetido, senza che si potessero dimostrare alterazioni di sorta del cavo orale e faringeo. L'infermo ebbe qualche volta dolore all'epigastrio, nausea, vomito, ma furono questi disturbi rarissimi ed insorsero per lo più a digiuno. L'alvo si comportò variamente, ora stitico, qualche volta sciolto; nelle feci, ripetutamente esaminate, non si dimostrò mai sangue, mai parassiti nè uova di parassiti.

Gli organi ipocondriaci, fegato e milza, si mantennero pressochè invariati per ciò che riguarda volume e consistenza.

Sistema nervoso. — Si ebbero disturbi del sensorio: apatia, smemorataggine, ritardo di percezione e di ideazione, sbalordimento; negli ultimi giorni illusioni, allucinazioni, delirio calmo di atti e di parole. Da ultimo coma, durato circa 12 ore.

Il 21 gennaio 1904, cioè 9 giorni prima della morte, ebbe parafasia, poi afasia totale completa. Questo stato afasico durò circa 9 ore; dopo l'infermo riacquistò la parola pur restando grandemente prostrato e confuso.

L'esame del sistema nervoso praticato in quello stesso giorno ci presentò come disturbi somatici salienti: anisocoria (pupilla sinistra maggiore della destra), tremore fino delle dita a mani distese; riflessi rotulei e cutanei (plantare e cremasterico) esagerati.

Urine sempre pallide, acide, abbondanti, prive di ogni qualsiasi principio abnorme. L'albumose ripetutamente ricercata non fu mai da noi riscontrata.

Sangue. — Furono praticate tre conte e fu fatto il relativo dosaggio di Hb: del 28 novembre 1903:

Globuli rossi.	1,423,200	per mmc.
Leucociti	2,700	id.
Hb	38 %	
Valore globulare	1. 36	

del 14 gennaio 1904:

Globuli rossi	411,000	per mmc.
Leucociti	4,000	id.
Hb	18 %	
Valore globulare	2. 2	

del 22 gennaio 1904:

Globuli rossi.	481,000	per mmc.
Leucociti	3,200	id.
Hb	18 %	
Valore globulare	1. 9	

L'esame istologico ripetutamente fatto, sia a fresco, sia colle diverse colorazioni, mostrò sempre reperto identico a quello riferito più avanti per ciò che riguarda i globuli rossi: così la poichilocitosi, benchè esistente, non fu mai spiccatissima; non comparvero mai globuli rossi nucleati, nè normoblasti, nè megaloblasti.

Per ciò che riguarda i leucociti invece, benchè sempre diminuiti di numero, si ebbero variazioni proporzionali, come risulta dalle seguenti conte: reperto del 28 novembre 1903:

polinucleati e forme di passaggio 57 %;
mononucleati 43 % dei quali
33 % linfotici
5 % mononucleati medi
5 % id. grandi

reperto del 27 gennaio 1904 (4 giorni prima della morte):

polinucleati e forme di passaggio 42 %;
mononucleati 58 % dei quali
43 % linfotici
11 % mononucleati medi
4 % id. grandi

Cioè a dire la già esistente linfocitemia andò sempre più crescendo, sino ad invertire i normali rapporti proporzionali tra polinucleati e linfociti.

Ora se vogliamo riassumere tutte le note abnormi che il sangue di questo infermo presentò alle nostre indagini, dobbiamo dire: oligocitemia, oligocromoemia, con aumento del normale valore globulare; poichilocitosi modica; micro e macroctemia modicissima; policromatofilia; leucopenia; linfocitemia, che s'andò sempre più accentuando col progredire del male; assenza di eosinofili.

L'esito letale avvenne in coma per aggravamento progressivo dello stato d'anemia e senza che clinicamente si rendessero palesi segni di alcuna affezione intercorrente.

Diagnosi clinica. — Anemia aplastica.

L'autopsia fu praticata il giorno dopo dal dott. Ugolini, settore dello Istituto di anatomia patologica.

Reperto necroscopico. — Cadavere pallidissimo, non molto denutrito, senza emorragia di sorta sulla cute. Grasso sottocutaneo scarso, ma non scomparso. Muscoli di aspetto e colorito normale.

Organi toracici ed addominali in posizione normale; il fegato è debordante di circa 4 cm. dall'arcata sulla papillare prolungata. Pleure e peritoneo asciutti. Aia cardiaca parzialmente scoperta ed ingrandita.

Leggiere aderenze pleuriche bilaterali, facilmente vincibili. Polmoni anemici di consistenza ed aspetto normali con leggiera congestione ipostatica dei lobi inferiori d'ambo i lati.

Pericardio contenente quantità un poco maggiore di liquido che normalmente. Cuore aumentato di volume, senza alterazione del pericardio viscerale, con apparecchio valvolare aortico sufficiente (alla prova dell'acqua). Esso è ipertrofico e dilatato in ambedue i ventricoli. Il cuore sinistro contiene sangue disciolto, il cuore destro sangue disciolto e grumi cruorosi. Apparecchi valvolari integri, endocardio normale, evidente degenerazione grassa degli strati muscolari sotto-endocardici e dei muscoli papillari.

Aorta ipoplasica (all'inizio misura cm. 6 e mezzo) di aspetto normale e normalmente elastica. In tutta l'aorta non si rileva alterazione alcuna.

Il cuore pesa gm. 485.

Fegato aumentato di volume pesa gm. 1560, però del fegato sussiste solo il lobo destro, mentre è quasi completamente scomparso il lobo sinistro e solo di questo esiste un residuo rappresentato da una linguetta di tessuto epatico duro, a superficie granulosa (granulazioni di media grandezza). Il lobo destro è aumentato di consistenza, di colorito scuro (cioccolato). Al taglio si notano i lobuli abbastanza distintamente e come normali.

Milza aumentata di volume e di consistenza; pesa gm. 270. Essa è di color rosso pallido ed al taglio si nota aumento evidente del connettivo interstiziale.

Reni aumentati di volume e un po' di consistenza, del peso ognuno di gm. 240, pallidi, a capsula bene separabile dall'organo, a superficie liscia. La sezione di taglio dimostra le due sostanze della zona corticale poco distinte e pochissimo distinti sono i glomeruli malpighiani.

Stomaco ed intestino normali macroscopicamente.

Testicoli anche normali.

Midollo delle ossa piatte (costole) piuttosto diffluente, di colorito arancione; non ha l'aspetto del midollo rosso normale.

Midollo delle ossa lunghe (femore). Tanto il midollo delle diafisi che quello delle epifisi è completamente giallo, con ricco deposito di grasso.

Non v'ha accenno alcuno a trasformazione in midollo rosso e il midollo delle epifisi è più giallo di quello delle diafisi.

Nella *retina* emorragie puntiformi peripapillari

Reperto istologico.

Fegato. — Si son fatti preparati tanto dal lobo destro che dal lobo sinistro atrofico e granuloso. I preparati del lobo destro dimostrano una dilatazione dei capillari intralobulari; ricco deposito di pigmento emosiderinico; qualche rara chiazza di degenerazione grassa; modico ispessimento del connettivo perilobulare e degli spazi triangolari.

I preparati del lobo sinistro mostrano un'accentuata iperplasia del connettivo perilobulare e degli spazi triangolari, tanto da aversi l'immagine di una cirrosi monolobulare.

Milza. — Capsula ispessita; ispessimento delle trabecole connettivali; iperplasia dei follicoli linfatici. Non accenno a trasformazione mieloide del tessuto della polpa.

Reni: normali. — *Testicoli*: normali.

Midollo delle costole (preparati per strisciamento): contiene numerosi linfociti e qualche cellula midollare; così pure si vedono scarsissimi polinucleari; scarsissimi sono gli elementi mononucleari eosinofili; assenza di cellule giganti; dei corpuscoli rossi alcuni sono nucleati (normoblasti) con nucleo unico, rotondo o con nucleo lobato a forma di trifoglio o di rosetta; qualche raro megaloblasta.

Midollo delle ossa lunghe (femore; preparati fissati e tagliati col microtomo): midollo grasso; non globuli rossi; ispessimento e proliferazione di tessuto giovane connettivale all'intorno dei vasi e dello stroma connettivale. Questa proliferazione pare si diparta dall'endostio.

Diagnosi anatomica. — Anemia universale. Emorragie retiniche peripapillari. Degenerazione grassa del miocardio. Cirrosi parziale monolobulare del lobo sinistro del fegato. Aplasia con parziale trasformazione linfocitica del midollo delle costole; midollo grasso nelle ossa lunghe.

Oltre a tale caso, da noi minutamente studiato, riferiremo qui in appendice la storia clinica di un'inferma che cadde pure sotto la nostra osservazione, nella Clinica Medica del prof. Baccelli circa 11 anni or sono. Per la sindrome che la malata offrì in vita e per le alterazioni riscontrate alla autopsia, non esitiamo ad affermare che anche in tal caso si sia trattato di un'anemia progressiva aplastica.

V..... Z....., di anni 57, da Gallese, donna di casa, non presenta alcunchè di notevole dal lato ereditario. Fin dall'età di 37 anni si soppressero in lei le mestruazioni, senza avere speciali patimenti in quel periodo di tempo. A 40 anni cominciò a soffrire di dolori articolari, specialmente delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi, e tali dolori la tormentarono per oltre quattro anni e produssero deformazioni nelle articolazioni falangiche delle mani.

La malattia attuale s'iniziò nell'agosto 1893 con macchie di colorito rosso-scuro, che la Z..... cominciò a notare sugli arti inferiori e sulle braccia. Tali macchie, soggette a modificarsi nel colorito, dopo un tempo più o meno lungo scomparivano. Nell' ottobre l'inferma avvertì dolore e ronzìo all'orecchio destro oltre il continuo apparire delle macchie suddette. Mai urine sanguigne ed emorragie di sorta. Il 21 gennaio intensa e prolungata epistassi accompagnata da forte cefalea frontale, fissa, continua; le emorragie cutanee si

andavano facendo sempre più numerose e comparvero su tutta la superficie del corpo. Ammessa in clinica il 31 gennaio 1894. All'esame obiettivo si notava: costituzione scheletrica regolare, masse muscolari poco sviluppate, pannicolo adiposo abbondantissimo. Alla fronte ed al collo piccole emorragie sottocutanee; altre macchie di forma e grandezza variabilissima, di colorito talune rosso vivo, tal'altre bluastro, altre giallo-bruno, circondate spesso da un alone giallo-verdastro sul petto, sull'addome, sul dorso e sugli arti. Emorragie sottocongiuntivali. Mucose visibili pallidissime; chiazze emorragiche sul palato duro e sul pavimento boccale. Alito fetido; lingua secca e ricoperta da abbondante patina color caffè.

Nulla di notevole all'esame degli organi respiratori, ad eccezione di un lieve catarro alla base di ambedue i polmoni.

Cuore dilatato a destra con rumore di soffio in primo tempo alla punta, udibile distinto anche sul fascio dei vasi.

Organi ipocondriaci nei confini pressochè normali. Nelle feci si contengono tracce di pigmento ematico e si rileva la presenza di tricocephalus dispar e di uova di questo parassita.

Nulla di abnorme nelle urine e nulla a carico del sistema nervoso.

L'esame oftalmoscopico dà: emorragie a carico dei vasi centrali, di preferenza in vicinanza della papilla. Di queste emorragie molte presentano già la degenerazione, la quale, dove non è completa, occupa il centro della chiazza emorragica. Alcune emorragie sono recentissime, altre già abbastanza antiche. Le papille sono molto pallide e pallido è tutto il resto del fondo dell'occhio.

All' esame del sangue si hanno globuli rossi 1,300,000, globuli bianchi 3580, Hb. al Fleisch 20 %; all'esame microscopico apparisce poichilocitosi appena accennata, leucociti polinucleari, scarsi di fronte ai mononucleari, assenza di macrociti e di globuli rossi nucleati, sebbene due normoblasti siano apparsi nell'esame di molti preparati; assenza di parassiti malarici.

L'inferma rimase 14 giorni degente nella clinica, durante i quali continuarono a manifestarsi i sintomi della grave diatesi emorragica (emorragie cutanee, enterorragie, ematemesi, ecc.).

Al 4° giorno apparve una modica febbre che si protrasse continua per 5 giorni con esacerbazione vespertina, poi la temperatura tornò normale negli ultimi giorni di vita.

L'inferma sempre più anemica e prostrata di forze, morì in collasso. Un esame del sangue, praticato il giorno innanzi della morte, mostrò assenza assoluta di globuli rossi nucleati.

L'autopsia praticata dal collega prof. Bignami il dì seguente (15 febbraio 1894), diede i risultati seguenti:

Donna di média età, polisarcica: mucose visibili pallidissime.

Nella pelle e nel tessuto sottocutaneo emorragie multiple disseminate. Ematomi sul petto e nelle regioni scapolari, dove sono state fatte iniezioni ipodermiche medicamentose.

Cranio. Edema sottoaracnoidale: emorragie sottomeningee: cervello anemicissimo: non emorragie nella sostanza cerebrale.

Midollo spinale pallidissimo. Si distingue difficilmente la sostanza bianca dalla grigia. Nel midollo dorsale inferiore si vedono delle emorragie puntiformi disseminate, specialmente in corrispondenza dei cordoni posteriori.

Emorragie retiniche bilaterali.

Torace. Polmoni normali. Pleure asciutte.

Cuore. Notevole ipertrofia di tutto il cuore: aumento del grasso sottoepicardico: degenerazione grassa del miocardio, specie nei muscoli papillari (aspetto reticolato o tigrato).

Scarse emorragie puntiformi sottoepicardiche.

Apparecchi valvolari normali.

Addome. Enorme accumulo di grasso nell'omento e nei mesenteri.

Milza piccola, capsula raggrinzata; trabecole visibili; polpa atrofica di colore rosso pallido.

Fegato di volume normale; il colore della superficie di taglio è giallognolo, chiazzato.

Nella cistifellea, che è piccola e retratta, si trovano molti calcoli di pigmenti biliari e sali calcari.

Stomaco. La mucosa è ricoperta di uno strato di catarro tenace; numerose emorragie sottomucose.

Intestino. Nell'ultima porzione dell'ileo la mucosa è iperemica, i follicoli solitari e le placche di Peyer ingrossate: nel centro dei follicoli vi sono dei punti di pigmentazione bruna (emorragie nei follicoli). Le stesse alterazioni si vedono nel crasso. Tutto l'intestino è ricoperto da catarro.

Reni pallidissimi, di volume normale: nella sostanza corticale degenerazione grassa degli epiteli.

Midollo delle ossa lunghe, grasso, non solo nella diafisi, ma anche nelle epifisi.

Anche il midollo delle *costole* e dei *corpi vertebrali* è giallo.

Non mi fu allora possibile praticare l'esame istologico dei pezzi anatomici e, in particolar modo, del midollo osseo, poichè questi andarono per errore dispersi.

* * *

Esposta così minutamente la storia clinica del nostro infermo, noi possiamo in brevi termini così riassumerla: Uomo di 46 anni, facchino, senza antecedenti ereditari degni di nota, discreto bevitore di vino, non luetico, che soffrì di malaria all' età di 21 anno, d' infezione acuta, probabilmente influenzale, all' età di 28 anni; che sin da bambino e poi da adulto andò soggetto a facili epistassi dapprima, poi a perdite emorroidarie; che infine si ammala coi segni di un' intensa anemia, la quale si fa sempre più accentuata, e dopo circa 8 mesi dall' insorgere dei primi disturbi, determina la morte dell' infermo. Tale anemia si rende palese per il colorito pallido, tendente al giallognolo, della cute; per il grave senso di prostrazione dell' infermo; per la cefalea, il cardiopalmo, l' ingrandimento dell'aia di ottusità del cuore, i rumori in primo tempo alla punta e alla base, i rumori venosi al collo, poi con emorragie retiniche peripapillari e, dal punto di vista ematologico, con oligocitemia notevole, oligocromoemia con aumento però del valore globulare, modica poichilocitosi, modica micro- e macrocitemia, leucopenia con aumento proporzionale dei linfociti piccoli rispetto ai polinucleati, assenza di eosinofili ed assenza costante di globuli rossi nucleati.

L' esito letale sopravvenne per l' aggravarsi progressivo dello stato anemico, non per speciali complicanze; pochi giorni prima della morte si ebbero disturbi a carico del sistema nervoso (delirio, sopore, stato transitorio di afasia); da ultimo coma.

All'autopsia anemia grave universale; degenerazione grassa del miocardio; aorta ipoplasica; emorragie retiniche peripapillari; non trasformazione del midollo giallo delle ossa lunghe in midollo rosso, midollo delle costole contenente in grande prevalenza linfociti, cellule ad emoglobina non molto abbondanti e con scarsezza piuttosto pronunciata di granulociti.

La diagnosi da noi posta di anemia aplastica progressiva ci sembra pienamente giustificata dall'anzidetta sindrome clinica e dal reperto anatomo-patologico.

Dal punto di vista etiologico non v'è nella storia del nostro infermo alcun dato che interessi. La malaria, preceduta di molti anni (circa 25) e durata appena 3 mesi non sembra abbia avuto alcun peso come determinante la grave sindrome anemica.

L'alcoolismo può aver avuto importanza come fattore tossico; ma più di ogni altro hanno avuto un certo valore le perdite di sangue dal naso e dall'ano, perdite che si ripetettero ad intervalli vari di tempo e per moltissimi anni consecutivi.

Un altro fattore, al quale noi daremmo importanza, come causa predisponente, come segno di una maggiore vulnerabilità dell'apparecchio cardiovascolare e con esso degli apparecchi emo e linfopoietici, è la constatata ipoplasia dell'aorta. È infatti conosciuto come frequenti siano i reperti d'ipoplasia dell' aorta e delle arterie in genere (hypoplasia arteriarum) nelle gravi affezioni del sangue.

La prima volta che l' infermo ricoverò all'ospedale, otto mesi prima dell'esito infausto, soffrì di forte diarrea durata 15 giorni. Non possiamo a tale disturbo assegnare un esagerato valore etiologico, data la sua breve durata; certo che può aver contribuito a rendere vieppiù accentuati quei disturbi profondi, che si andavano ordendo nella compagine anatomica e nella funzionalità degli organi emo- e linfopoietici.

Intanto se si dovesse definire tal caso di anemia grave dal punto di vista etiologico, quale definizione si dovrebbe adottare? È un'anemia essenziale, cioè appartenente a quel gruppo di anemie, la cui origine è ancora del tutto ignota, oppure si deve far rientrare nel gruppo delle anemie secondarie post-emorragiche, per il dato delle precedute perdite di sangue dal naso ed emorroidarie? Noi senza esitazione la classificheremmo tra le anemie essenziali, per quanto tale denominazione non stia ad indicare che il solo dato negativo etiologico.

Sintomatologicamente il nostro infermo presentò tutti i segni di una anemia perniciosa progressiva: il pallore estremo della cute, i salienti disturbi a carico dell'apparato cardiovascolare, le emorragie retiniche peripapillari erano segni che avviavano alla diagnosi di malattia di Biermer: il reperto ematologico però si discostava alquanto da quello che nell' anemia perniciosa si verifica, perchè mancava ogni indizio di aumentata attività reattiva e rigenerativa del midollo delle ossa, mancava cioè ogni forma di ematoblasta. V'era per altro forte oligocitemia ed oligocromoemia, poichilocitosi modica, scarsa micro- e macrocitemia e per rispetto ai globuli bianchi leucopenia e linfocitemia relativa.

Il decorso progressivo del male, l'esito letale sopravvenuto per la grave anemia, all' infuori di ogni altro speciale processo o complicanza, avvalorarono la diagnosi di anemia perniciosa progressiva e più l'avvalorò il reperto necroscopico; però nel senso di un' anemia perniciosa progressiva aplastica per i mancati segni di rigenerazione sanguigna nel sangue circolante e per la constatata aplasia o atrofia che dir si voglia del midollo delle ossa.

Vero è che non tutte le ossa sono state da noi ispezionate e studiate, quindi la denominazione di aplasia o atrofia del midollo osseo potrebbe essere impropria, se adoperata a significare l' aplasia di tutto il midollo osseo funzionante; però siccome il sangue circolante mancava di elementi di rigenerazione sanguigna, dal punto di vista clinico i termini di anemia aplastica e di aplasia del midollo osseo ci sembrano più che giustificati.

Intanto per il nostro caso e per gli altri quasi consimili da noi avanti riferiti, si può affermare che l'anemia aplastica rappresenta un'entità clinica, bene differenziabile dalle altre forme di anemia grave, e con base anatomica sufficientemente definita.

Essa è caratterizzata da tutti i segni che contraddistingono un'anemia grave; il reperto ematologico però è diverso da quello che nelle anemie gravi suole verificarsi; manca infatti ogni forma di emazia nucleata non solo, ma per lo più i leucociti polinucleati diminuiscono di numero per rispetto ai linfociti.

Spesse volte si hanno cospicue emorragie cutanee, delle mucose e degli organi interni (casi di Plehn, di Bloch, di Pane, di Hirschfeld e il secondo caso di nostra osservazione che riferimmo in appendice). Nel nostro caso tali emorragie, all' infuori delle retiniche, mancarono: quindi esse non sono legate indissolubilmente alla sindrome anemia aplastica, ma possono essere o no presenti, come del resto avviene in altre forme di anemie gravi. Certo che quando esistono, debbono contribuire ad aggravare lo stato di lesa integrità anatomica e funzionale del midollo osseo.

Tale forma di anemia è irredimibile perchè corrisponde ad alterazioni regressive irredimibili degli organi emopoietici; non così è invece della forma comune dell'anemia perniciosa, la quale talune volte, se si riesce a scoprire ed a togliere di mezzo l'agente causale, può bene volgere a guarigione.

Quanto al posto che all' anemia aplastica compete nella sistematica delle malattie del sangue non è cosa tanto facile stabilirlo, dato il grande disaccordo che regna su tale argomento.

Lazarus fa rientrare l'anemia aplastica nelle croniche anemie semplici, e la considera come un grado estremo di queste; quindi le anemie aplastiche non rappresenterebbero alcun che di specifico, ma solo starebbero a

significare la involuzione massima di taluni organi emo- e linfopoietici, oltre la quale la vita non è possibile.

Ciò secondo noi è vero, ma non è tutto.

Per essere più comprensivi noi ricordiamo che il midollo può essere offeso in tanti vari modi: per cause tossiche (etero- od autotossiche), per cause batteriche, per cause neoplasiche; l'offesa che ne deriva è naturalmente proporzionale alla durata, alla intensità, alla specificità dello stimolo; e si va dalla iperplasia semplice reattiva del midollo sino alla sua completa scomparsa e sostituzione da tessuto grassoso o fibroblastico.

Da ciò *l'aplasia del midollo e l'anemia aplastica sono rispettivamente alterazione e sindrome clinica, che si possono verificare in tante evenienze, quante sono le evenienze capaci di provocare uno stato di anemia grave.*

Infatti nel primo caso riferito da Ehrlich si trattava di un'anemia secondaria post-emorragica; nei casi di Bignami e di Baumgarten si trattava di anemie croniche da malaria; nel caso di Hirschfeld di anemia postgravidica; nel secondo caso nostro la malattia si poteva riportare ad una porpora emorragica (?) che durava da oltre 5 mesi. Così pure io penso, sebbene difettino dlrette osservazioni a tal riguardo, che talune neoformazioni sistematiche del midollo delle ossa, le quali s'accompagnano talora ad atrofia del midollo osseo e con mancanza quindi di midollo ematoblastico, debbano offrire in vita il quadro ematologico all'anemia aplastica. Casi del genere furono studiati esaurientemente da Bignami dal lato anatomopatologico ed in uno di essi appunto si riscontrò anemia universale gravissima, linfomi multipli dell'osso frontale, del corpo della seconda vertebra dorsale e atrofia sierosa e gelatinosa del midollo delle ossa piatte e corte. Nel sangue di questo soggetto è lecito credere, a priori, che si sarebbero riscontrate all'esame clinicò le note suddescritte dell'anemia aplastica.

In altri casi però di anemia aplastica non si può stabilire alcun dato etiologico bèn definito, come nei due casi di Bloch, in quello di Senator, in quello di Plehn e nel nostro (anemie essenziali).

Ora dal fatto che l'anemia aplastica si può verificare per tutte quelle ragioni capaci di provocare uno stato di anemia grave, il rapporto tra ogni forma di anemia grave e la prima è presto stabilito.

Così l'anemia aplastica ha parentela con le anemie croniche semplici, con le anemie essenziali, con le anemie leucemiche e pseudoleucemiche; e rispetto a quest'ultime per il costante reperto della linfocitemia (relativa e non assoluta) che si ha nel sangue circolante di anemici aplastici, per la constatata metaplasia linfoide che si ha in alcuni casi da parte del midollo delle ossa, qualche autore ha voluto classificare le anemie aplastiche fra le pseudoleucemie midollari.

Senator ha distinto i due fatti, metaplasia linfatica ed aplasia del midollo

delle ossa, e con ragione perchè sono alterazioni di ordine diverso e che si possono presentare dissociate le une dalle altre.

A spiegare la linfocitemia relativa che si verifica nei casi di anemia aplastica non è necessario ricorrere al concetto della trasformazione linfoide del midollo delle ossa; infatti se al midollo si concede la proprietà di generare sia elementi del tessuto linfoide che elementi del tessuto mieloide, la linfocitemia si può spiegare per l'offesa prevalente del secondo tessuto e non del primo; del resto si può spiegare ancora bene per il prevalere dell'azione linfopoietica degli altri organi linfoidi (ghiandole linfatiche, milza, fegato, ecc.) sulla turbata ed alterata funzione midollare. Che poi oltre che con questi due citati fattori la linfocitemia possa essere in rapporto anche con una possibile metaplasia linfoide del midollo delle ossa, non si può escludere; ad ogni modo però noi crediamo che la metaplasia linfoide non sia elemento essenziale della sindrome anemia aplastica.

Un'altra spiegazione si potrebbe dare della linfocitemia, ove si accolga l'ipotesi emessa dal Pappenheim, da Michaelis, da Wolff e da altri sulla genesi degli elementi figurati del sangue dai grossi linfociti o da cellule linfoidi indifferenti. Ora a seconda del pervenire di queste cellule nel sangue circolante in uno stadio di maggiore o minore evoluzione, si avrebbero tutte le possibili varietà di anemie leucemiche e pseudoleucemiche.

Nella linfocitemia, così come si verifica nell'anemia aplastica, le cellule generate dal midollo entrerebbero in circolazione in uno stadio di minima evoluzione, quando cioè non si sono trasformate nè in cellule ad emoglobina, nè in granulociti.

Noi non riteniamo necessario invocare tale ultima teoria per spiegare le alterazioni essenziali che si verificano nell'anemia aplastica; poichè siccome in questa il fatto fondamentale è l'aplasia del midollo, conseguentemente il reperto ematologico deve rispecchiare fedelmente la citata grave alterazione.

Ciò che nei casi di anemia aplastica è importante di rilevare è il netto rapporto tra alterazioni del midollo ed alterazioni del sangue: rapporto che ci dice come la funzione specifica midollare per rispetto agli elementi figurati del sangue sia quella di generare le cellule ad emoglobina ed i granulociti.

Roma, novembre 1904.

BIBLIOGRAFIA.

EHRLICH. *Ueber einen Fall von Anaemie mit Bemerkungen ueber regenerative Veränderungen des Knochenmarkes.* Charité-Annalen, vol. XIII.

EHRLICH. *Farbenanalitische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes.* Berlin, 1891.

EHRLICH. *Ueber schwere anaemische Zustände.* Verhandlungen der Congresses für innere Medicin. Wiesbaden, 1892, pag. 33.

ENGEL. *Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes.* Berlin, 1902.

ENGEL. *Ueber einen Fall perniciöser Anämie mit gelbem Knochenmarke.* Zeitschrift. f. Klin. Medic., vol. XL, pag. 17.

ENGEL. *Können wir aus der Zusamensetzung des anämischen Blutes einen Schluss auf den Zustand der Blutbildungsorgane Ziehen?* Münch. med. Wochenschr. XLVIII, 4, 1901.

BIGNAMI. *Studi sull'anatomia patologica della infezione malarica cronica.* Bollettino della R. Accademia Medica di Roma Anno XIX, fasc. 2°. Roma, 1893.

EHRLICH e LAZARUS. *Die Anämie* in Nothnagel's Spec. Pathologie, vol. VIII, parte 1ª, 2ª metà, 1900.

BETTMANN. *Ueber den Einfluss des Arsenik auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchen.* Beiträge z. patholog. Anatomie u. z. allgem. Pathologie, vol. XXIII, 1898.

SCHAUMANN. *Die progressive perniciose Anaemie im Lichte d. modernen Gifthypotese.* Sammlung Klin. Vorträge. Nuova serie, n. 287, 1900.

PANE N. *Sull' anemia progressiva mortale senza corpuscoli rossi nucleati nel sangue.* Riforma medica, XVI, vol. 4°, pag. 448, 1900.

BLOCH. *Ueber die Bedeutung der Megaloblasten und Megalocyten.* Ziegler's Beiträge z. path. Anatomie, vol. XXIV, 1903.

SENATOR. *Ueber lymphadenoide und aplastische Veränderung des Knochenmarkes.* Zeitschr. f. Klin. Medecin, vol. LIV, 1904.

SENATOR, BENDA, ROSENFELD, PLEHN, HIRSCHFELD, ecc. Verhandlungen der Berliner medic. Gesellsch. Deutsch. Medic. Wochensch., n. 14 e 17, 1904.

PAPPENHEIM. *Ueber Lymphaemie ohne Lymphdrüsen schwellung.* Zeitschrift für Klinische Medicin, vol. XXXIX, pag. 171, 1900.

PAPPENHEIM. *Neuere Streitfragen aus dem Gebiet der Hämatologie.* Zeitschr. f. Klin. Medic. XLVII, pag. 216, 1902.

L. MICHAELIS und A. WOLFF. *Die Lymphocyten.* Deutsch. medic. Wochensch., 1901.

A. WOLFF. *Ueber die Bedeutung der Lymphoidzelle bei der normalen Blutbildung und der bei Leukämie.* Zeitschr. f. Klin. Medicin. Vol. XXXXV, pag. 385, 1902.

WALZ. *Ueber die normalen Fortschritte der pathologische Histologie des Blutes.* Wurtemb. Corr.-Bl. LXIV, 44, 1899.

BLOCH E. und H. HIRSCHFELD. *Ueber die Weissen Blutkörpchen im Blute u. im Knochenmarke bei der Biermer'schen progressiven Anämie.* Berl. Klin. Vochensch. XXXVIII, 40, 1901

BIGNAMI. *Sopra alcune neoformazioni sistematiche midollari ed osteo-periostali.* Annali di Medicina Navale, Anno IV, fasc. 1 e 2.

II.

Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Torino
diretto dal prof. Bozzolo

Osservazioni sulla erisipela

Tentativi di sieroterapia col siero di convalescente. Note batteriologiche (1)

per il dott. LUIGI FORNACA, 1° assistente e libero docente.

I tentativi di cura dell'infezione streptococcica mediante i varii sieri specifici fino ad ora esperimentati non hanno condotto a risultati così positivi e concordi, che si possa già senz'altro ritenere risolta la questione del trattamento sieroterapico in tale infezione. A differenza di altri sieri curativi, dei quali l'azione è indirizzata contro una ben determinata malattia, per il siero antistreptococcico si tratta invece d'agire contro un gruppo di forme morbose, le quali, se riconoscono dal lato patogenetico, almeno relativamente, lo stesso agente, decorrono con quadri così differenti, che l'importanza del vincolo comune eziologico appare di molto diminuita. Così si è venuti nel concetto di considerare lo streptococco piuttosto nelle sue molteplici varietà, che come un'entità specifica, a cui non ha tardato a seguire la preparazione a lato del siero monovalente dei sieri così detti polivalenti, coll'impiego nel processo d'immunizzazioue dell'animale invece di un solo microorganismo reso virulento mediante successivi passaggi, di parecchie varietà di streptococchi ritirati direttamente dall'uomo. Ciò malgrado, e per quanto non manchino risultati positivi ed alcuni autori si dichiarino entusiasti di tale trattamento, gli effetti curativi ottenuti si devono ritenere incerti e variabili; lo stesso siero, esaltato come ottimo da un ricercatore, da altri è giudicato inefficace od inferiore ad altra preparazione, donde la difficoltà per il medico di crearsi un'opinione esatta fra i varii sieri sul loro valore e di avere un criterio direttivo nella scelta del preparato più conveniente contro l'infezione che deve combattere.

(1) Comunicazione riassuntiva al Congresso di medicina interna tenuto in Roma nell'ottobre 1904.

Queste considerazioni danno la ragione come attualmente ancora i tentativi di cura usando il siero di convalescente in quelle infezioni nelle quali una parte assoluta o relativa è sostenuta dallo streptococco, possono tentare il medico ed essere razionalmente giustificabili. Ammesso che la ragione forse principale degli insuccessi o dei variabili risultati del siero antistreptococcico sia nella non specificità del batterio o dei varii batterii usati per la sua preparazione di fronte all'infezione per la quale il siero viene impiegato, dovrebbe venir meno questa difficoltà col siero umano di convalescente, usato per una forma morbosa identica a quella superata dall'individuo da cui il siero viene ritirato; e le numerose ricerche sperimentali ed alcuni tentativi di cura condotti non solo nelle infezioni streptococciche, ma in parecchie altre (pneumoniti, tifo, colera, pertosse, ecc.), autorizzano a ritenere che veramente a tali sieri siano acquisite per il processo infettivo sofferto speciali proprietà dovute alla presenza in essi di sostanze immunizzanti, sieno queste sostanze battericide o, come per lo più si osserva, antitossiche.

D'altra parte, le ineguali condizioni nelle quali si svolge il processo di guarigione d'una malattia infettiva da individuo ad individuo, e che l'osservazione clinica dimostra ogni giorno con un decorso caratteristico quasi personale, con ricadute in un caso di fronte all'immunità conquistata in un altro, chiariscono abbastanza facilmente da quante cause possa essere influenzata la produzione di quelle sostanze che danno al siero valore curativo; ed appunto nell'incostanza loro sta la causa della differenza dei risultati ottenuti, e nell'impossibilità di giudicarne a priori il valore, la ragione della diffidenza e degli insuccessi.

I risultati positivi ottenuti servono ad ogni modo ad attestare della verità del principio su cui si fonda tale trattamento, e se l'opportunità di questo per talune infezioni è venuta meno colla preparazione del loro siero specifico, per alcune altre questa sieroterapia umana può ancora in date contingenze trovare conveniente applicazione; in tutti i casi, i risultati di codeste osservazioni, qualunque ne sia l'esito terapeutico, ove sieno corredate di quelle ricerche che sono una conquista della moderna tecnica ematologica, rappresentano un contributo alla conoscenza di talune proprietà del siero umano dopo superata una data malattia infettiva.

Le osservazioni nel campo delle infezioni streptococciche sono state finora assai limitate; fra queste la scarlattina, per quanto in questa malattia lo streptococco non possa essere elevato al grado di agente specifico malgrado la frequenza con cui è possibile riscontrarlo, ha avuto il maggior numero di applicazioni; ancora recentemente il Leyden, basandosi specialmente sull'immunità acquisita a chi ha superato una volta tale infezione, riteneva logico l'impiego del siero di convalescente appunto in tale forma; egli, riportandosi a casi di scarlattina già riferiti da due suoi assistenti Hüber e Blumenthal, a cui ne aggiunge altri tre (totale 16 casi) viene alla conclusione che il metodo è senza pericolo, e rappresenta un valido sussidio terapeutico; il siero che egli usò nella quantità di 10-20 cmc. deve essere iniettato quanto più presto è possibile; in tre casi ebbe a notare un'azione sorprendente, in circa la metà delle sue osservazioni

subito dopo si ebbe un aumento passeggero della temperatura, in sei casi pure un lieve aumento dell' esantema, in tutti uno spiccato miglioramento nelle condizioni generali.

Il lavoro del Leyden è strettamente d'osservazione clinica.

Hüber e Blumenthal nelle loro esperienze (scarlattina, morbillo, pneumonite, erisipela) seguendo il precetto di Brieger, che le antitossine sono facilmente solubili in una soluzione di cloruro sodico, estratto il sangue dalla vena, non usarono il siero tale e quale, ma lo diluirono con quantità uguale di siero fisiologico, vi aggiunsero il 10 per cento di cloroformio, e filtrarono dopo 24 ore attraverso l'apparato di Berkefeld-Nordmeyer: con tale siero diluito e che doveva contenere le sostanze specifiche antitossiche del sangue dei convalescenti, ebbero pure buoni risultati nel morbillo, senza arrivare ai sorprendenti successi di Weissbecker che per il primo avrebbe nel 1896 con tale metodo curato ammalati di morbillo; negativi furono al contrario i risultati in nove ammalati di erisipela, nei quali intervennero a diversi periodi della malattia, come pure in un caso di settico-pioemia puerperale.

Le osservazioni di Scholtz, in collaborazione con Pfeiffer, condotte su nove bambini scarlattinosi, trattati in 1-3ª giornata di malattia con siero proveniente da due convalescenti nella dose di 5-20 cmc., concludono negativamente sull'azione favorevole del siero sia sull'evoluzione della malattia come sullo stato generale degli ammalati.

Di recente Lenhartz, coll'appoggio di Ehrlich, il quale ritiene che l'uomo in prima linea possa dare il miglior siero immune, si è servito di questo trattamento in due casi d'infezione streptococcica, uno da otite media, l'altro in seguito ad aborto, che egli riferisce molto dettagliatamente; nel primo caso prima delle iniezioni di siero trovò nel sangue numerose colonie di streptococco (72 in 25 cmc. di sangue), dopo tre iniezioni (giornaliere) di 2 cmc. di un siero ricavato da una puerpera guarita di sepsi streptococcica le colonie erano ridotte a 6, e 6 giorni più tardi le colture del sangue rimasero sterili, e poco tempo dopo l'inferma era apirettica; l'A. non fa cenno di alcuna azione locale o generale. Nel secondo caso usò siero proveniente da due ammalate guarite di sepsi streptococcica, ritenendo che la mescolanza di più campioni di siero potesse dare la massima probabilità di azione favorevole, come un siero polivalente umano; si trattava d'una inferma molto grave, nella quale dopo un aborto, seguìto da raschiamento, si manifestarono i segni di una grave sepsi; dai resti placentari isolava lo streptococco; in 5ª e 6ª giornata di malattia con temperatura di 41°.1 iniettava 2 cmc. di siero, in 7ª giornata 2 iniezioni di 2 e 3 cmc.; le condizioni generali si modificano in modo sorprendente; in 8ª e 10ª giornata 3 iniezioni; la temperatura tende a risalire in 11ª-12ª-13ª giornata, allora pratica 4 iniezioni rispettivamente di 4-4.2-4.5-5 cmc. di siero; in 13ª giornata la febbre discende fino a 38°, in 18ª ad un minimo di 37°, in 20ª il massimo raggiunto è inferiore a 38°. L'A. giudica il suo caso con molta riserva, pur facendo notare la caduta quasi critica della febbre dopo le più forti iniezioni di siero, e ritiene probabile che col siero misto umano sia stata introdotta una certa quantità di corpi immuni,

che in una felice combinazione cogli anticorpi presenti negli umori dell'infermo abbiano concorso a produrre una buona quantità di antitossico streptococcico.

Un discreto numero di ammalati di erisipela, accolti l'anno scorso in Clinica medica in occasione di una leggera epidemia di tale malattia svoltasi in Torino nei mesi di maggio e di giugno, mi ha dato l'opportunità di esperimentare un po' largamente il siero dei convalescenti, parendomi che fosse appunto quella la contingenza in cui l'applicazione di tale trattamento potesse trovare l'indicazione più razionale per la facilità di avere il siero e nello stesso tempo di esperimentarlo, mentre altri infermi curati coi metodi comuni, potevano offrire fino ad un certo punto un relativo confronto.

L'infezione si presentò in tutti coi caratteri di una certa gravità; la durata media infatti dei casi nei quali il trattamento si ridusse a qualche applicazione locale ed a sostenere le forze dell'infermo variò fra i 9-15 giorni con temperature per lo più elevate e stato generale grave. Fra una trentina di ammalati accolti nelle sale cliniche, 9 per riguardo al periodo d'entrata, per condizioni di gravità, per la mancanza di ogni razionale probabilità di prossima risoluzione della malattia, mi parvero adatti per l'esperimento, ritenendo necessario di usare ogni possibile cautela nella prova per poter in seguito emettere un giudizio; il loro periodo d'osservazione in Clinica non fu mai inferiore ad un minimo di 24 ore, scartando ogni caso che in tale periodo accennasse anche a lieve miglioramento, sia nelle condizioni locali che generali; la localizzazione del processo in tutti i casi fu alla faccia, con tendenza in qualche malato a diffondersi al cuoio capelluto ed al collo. I rimanenti (all'infuori di 11 di cui dirò in seguito) furono trattati coi metodi ordinari e parecchi di questi, scelti fra i più gravi fornirono il siero; questo venne ritirato sempre in 2ª-3ª giornata di convalescenza, mediante l'introduzione in una vena del braccio di un grosso ago da cui si raccoglieva il sangue; si lasciava separare il siero e si conservava questo in ghiacciaia; dato il breve periodo di tempo in cui si svolse la piccola epidemia, il siero veniva rapidamente utilizzato; furono sempre seguìte tutte le norme necessarie per averlo asettico. In 8 dei 9 casi fu adoperato tale siero ricavato da ammalati che avevano seguìto un trattamento ordinario, e di questi in uno potè essere impiegato lo stesso suo siero ritirato un mese prima in occasione di un primo attacco di erisipela; un ultimo caso ricevette del siero ottenuto da un convalescente già trattato con tale sieroterapia.

Riferirò dapprima le osservazioni cliniche, ed in una seconda parte le varie ricerche condotte in parecchi di tali casi:

Caso I. — G..... A....., anni 14. 3° attacco di erisipela nell'anno; accolto in Clinica il 31 maggio in 2ª giornata; erisipela diffusa a tutto il viso, condizioni generali gravi, subdelirio, febbre continua sui 40°. In 5ª giornata iniezione di 10 cmc. di siero; la temperatura discende per la prima volta a 39°, il processo locale non si diffonde; in 6ª giornata iniezione di 10 cmc., il giorno dopo caduta della febbre; lo stato generale migliora subito, i fatti locali necessitano 5 giorni per scomparire (vedi fig. 1).

Caso II. — B..... M....., anni 31. Dal 18 maggio inferma di erisipela facciale con diffusione al palato ed al faringe, con febbre oscillante fra 40°.3 e 38°.8;

condizioni generali gravi. Da una sala ospitaliera passa in Clinica il 28. Il 29 verso sera si fa un'iniezione di 20 cmc. di siero, ritirato due giorni prima da

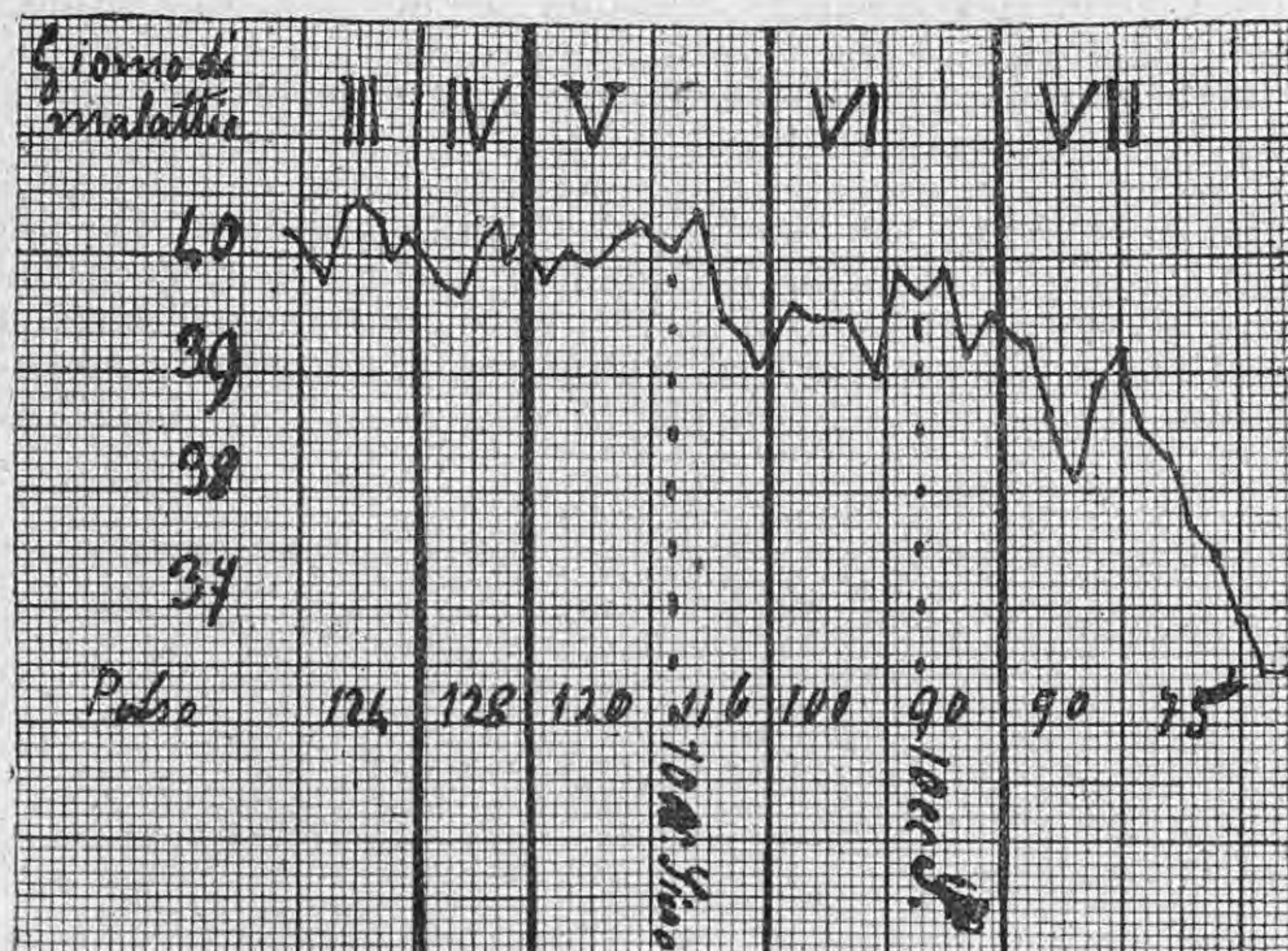



Fig. 1.

una convalescente in 3ª giornata di erisipela grave e lunga. Il giorno dopo è stabilmente sfebbrata; il processo locale si modifica dopo 2 giorni, e dopo 4 è

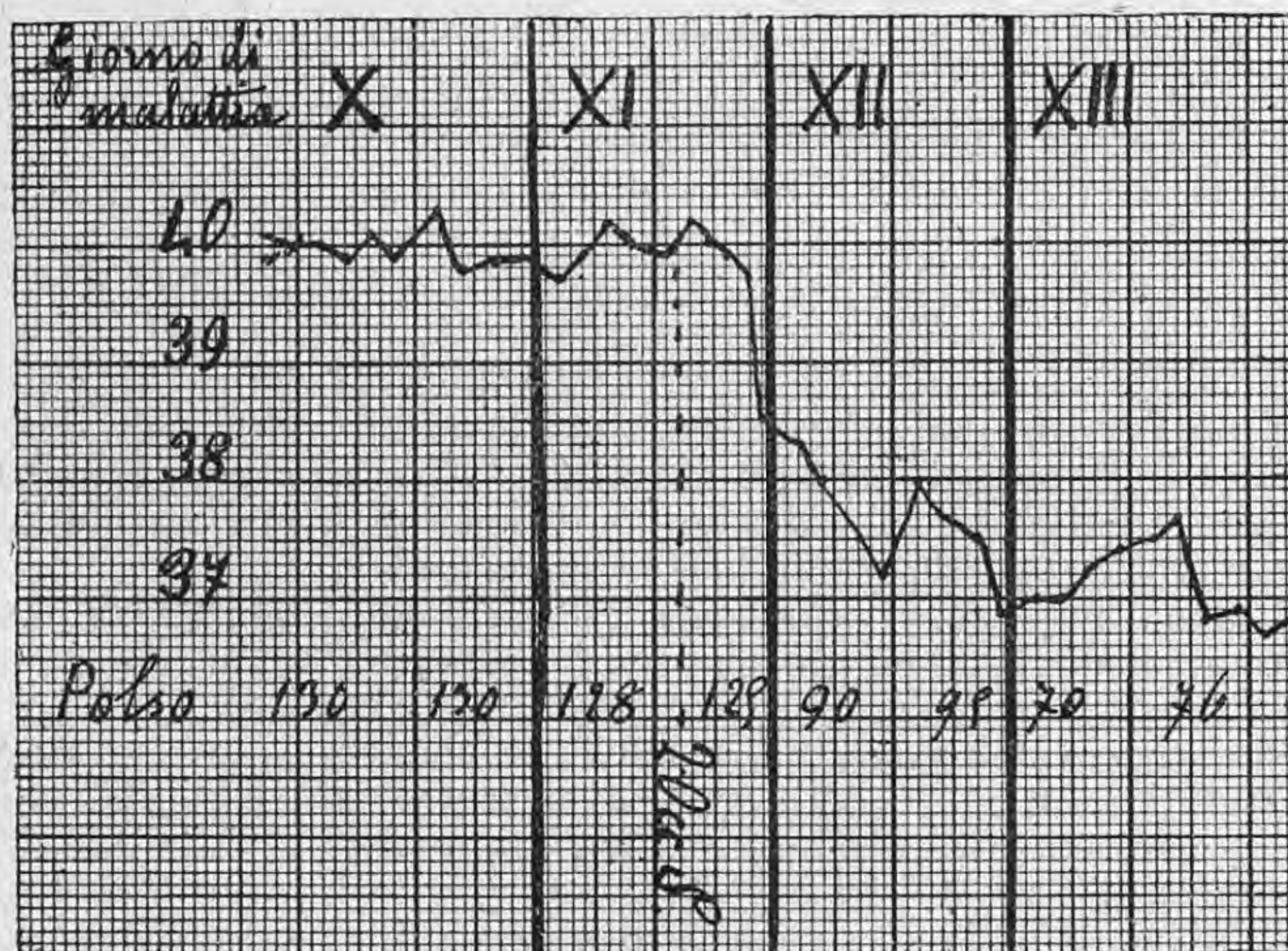



Fig. 2.

come scomparso. Poche ore dopo l'iniezione si solleva mirabilmente lo stato generale e l'inferma accusa senso di benessere (vedi fig. 2).

Caso III. — F..... R....., anni 43. La malattia esordì con brividi di freddo; dopo due giorni di febbre apparve rossore al naso e si stabilì in 3° giorno una erisipela della faccia; accolta in Clinica in 5ª giornata (23 aprile); erisipela grave della faccia e del collo con vescicole a contenuto purulento ed infiltrazione del cuoio capelluto; febbre pressochè continua fra 40°-40°.5, il processo locale si va estendendo; in 9ª giornata con temperatura di 39°.9 si pratica un'iniezione di 21 cmc. di siero; la temperatura discende, dopo una breve elevazione, dopo circa 8 ore a 39°, dopo 12 a 38°, dopo 24 a 37°, avendo subito nel frattempo qualche oscillazione fino a 38°.5; in 11ª giornata è del tutto sfebbrata. Il processo locale in 10ª-11ª giornata è ancora in via di aumento, mentre si scoloriscono le parti pirma colpite; è scomparso del tutto in 14ª giornata. Dopo l'iniezione di siero lo stato generale migliora rapidamente e l'infermo, malgrado permanga il processo erisipelatoso al viso, si dichiara per il resto guarito (vedi fig. 3).

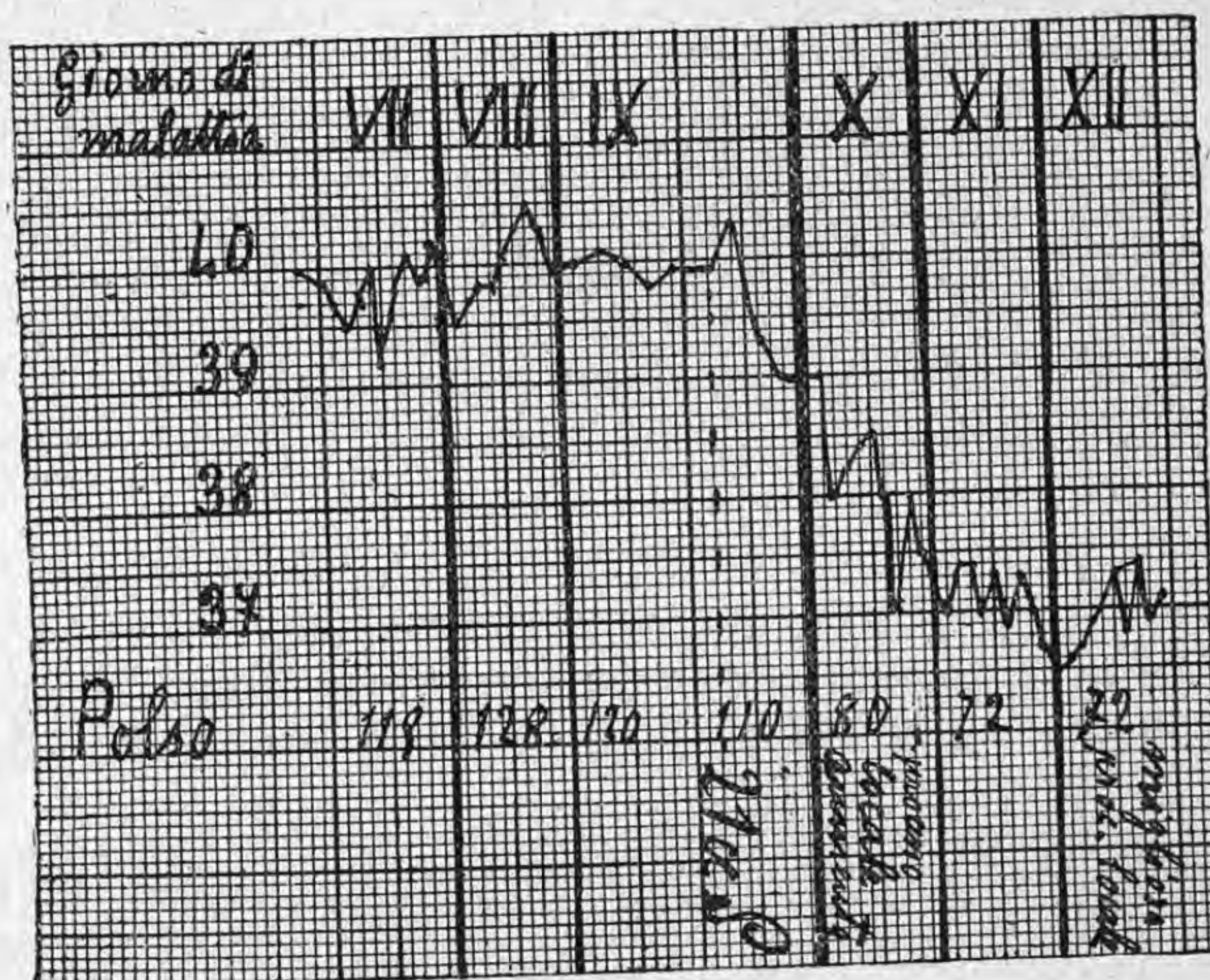



Fig. 3.

Caso IV. — R... L..., anni 22. Il 27 aprile avvertì dolori di gola, a cui si accompagnarono brividi, cefalea, febbre alta; il 30 si arrossirono e si tumefecero naso e guancie. Il 1° maggio accolta in clinica si nota erisipela della faccia con numerose flittene giallastre, il processo è diffuso alla mucosa delle guancie e della gola, con ingorgo delle ghiandole sottomascellari, la febbre oscilla tra 39° e 40°.2, nell'urina presenza d'albumina (1 gm.) con elementi epiteliali, scarsi cilindri e globuli rossi. Il 3 maggio, con temperatura di 40°, si pratica un'iniezione di 20 cmc. di siero; sedici ore dopo la temperatura discende a 37°.5 per risalire di nuovo nel pomeriggio del 4 maggio a 39°.6, momento in cui si eseguisce una seconda iniezione di 18 cmc.; dopo questa la temperatura oscilla parecchie ore sui 39°, poscia, senza nessuna modificazione apprezzabile delle condizioni generali, monta fino a 41°.1 verso le ore 17 del giorno 5, in cui si iniettano una terza volta 31 cmc. di siero della stessa provenienza di quello già usato nel caso n. 3; il giorno dopo la temperatura discende a 38° e poche ore dopo a 36°.7; si ha ancora nella stessa giornata una rapida ascesa fino 39°.9, seguita poscia subito dalla caduta definitiva della febbre: poche ore (4-5) dopo la terza iniezione l'infermo accusa sorprendente senso di benessere in contrasto colla febbre ancora alta; le condizioni renali si modificano rapidamente, ed una settimana dopo cessata la febbre l'albumina è scomparsa dall'urina e l'esame microscopico è

negativo; dopo due giorni d'apiressia comincia pure a diminuire il processo locale che scompare poi rapidamente (vedi fig. 4).

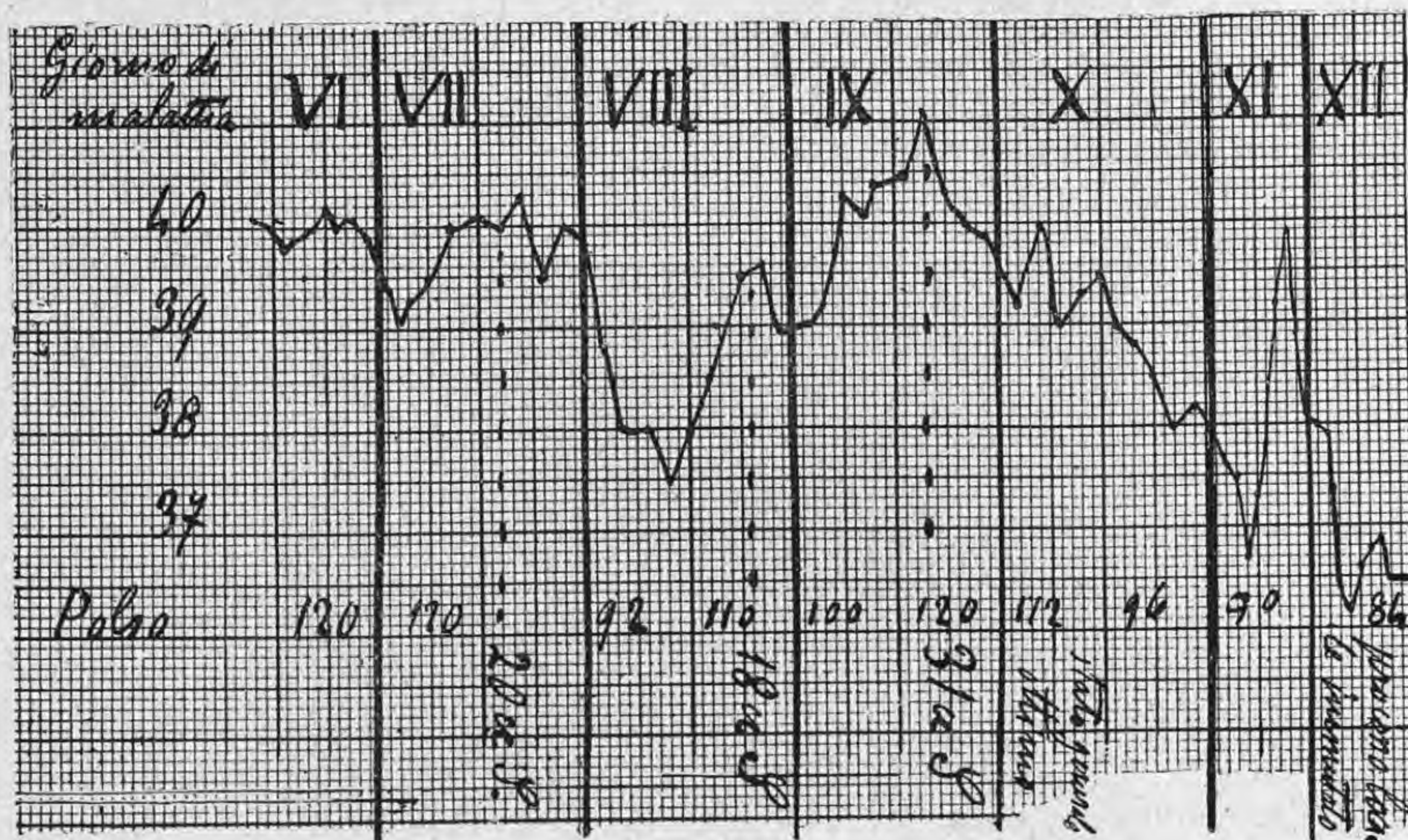



Fig. 4.

Caso V. — B... T..., anni 29. Il 7 giugno è colpita da brividi e cefalea, l'8 ha febbre fino a 40°.7 ed arrossamento della faccia; accolta in clinica il 9 maggio si diagnostica un'erisipela della faccia e della mucosa della bocca; si nota mezzo gr. albumina nell'urina. Il giorno 10 (quarta giornata) con temperatura di 40°.5, condizioni generali gravi, si pratica un'iniezione di 10 cmc. di siero: dopo una breve ascesa fino a 41 discende, 15 ore dopo, fino a 39° per risalire ancora; si pratica in quinta giornata, con una temperatura di 39°.9, una seconda iniezione di 10 cmc., il giorno dopo discende fino a 36°.8 e poscia si può ritenere sfebbrata. Il rossore e la tumefazione continuano a diffondersi due giorni ancora scomparsa la febbre, mentre l'inferma dice di sentirsi perfettamente bene; il processo locale scompare nove giorni dopo l'apiressia ed insieme l'albuminuria notata (vedi fig. 5).

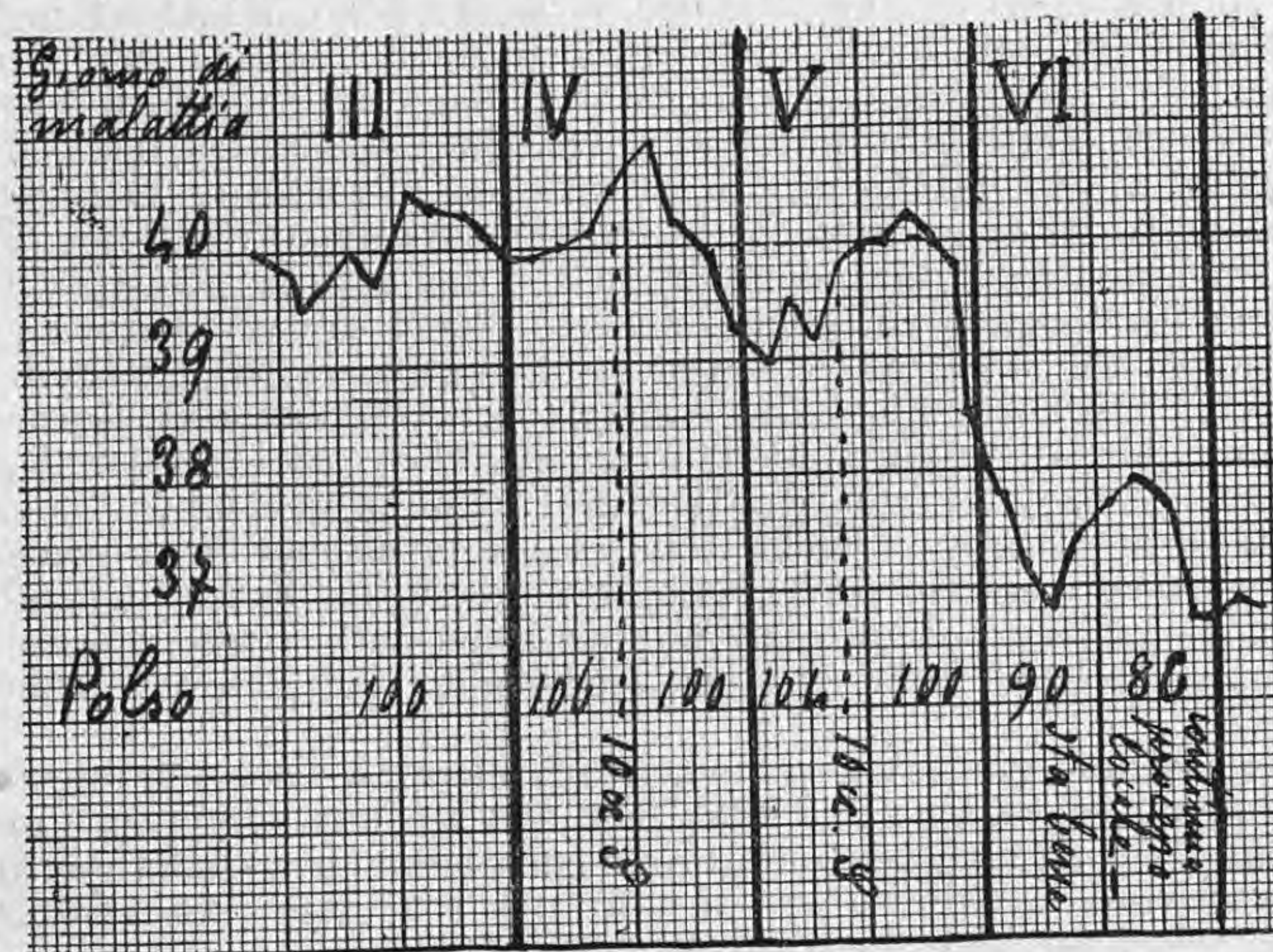



Fig. 5.

Caso VI. — R... G..., anni 21. Già accolta in clinica un mese prima per erisipela e salassata nella convalescenza. Rientra il 16 giugno in terza giornata, preceduta da un giorno di malessere con brividi e temperatura di 39°.6°-40°; alla sera della quarta giornata con temperatura di 39°.9 le si inietta il proprio siero conservato da un mese; al mattino la temperatura è discesa a 37°.3 per risalire ancora nel pomeriggio; il giorno dopo è stabilmente sfebbrata. Il processo locale guarisce due giorni dopo (vedi fig. 6).

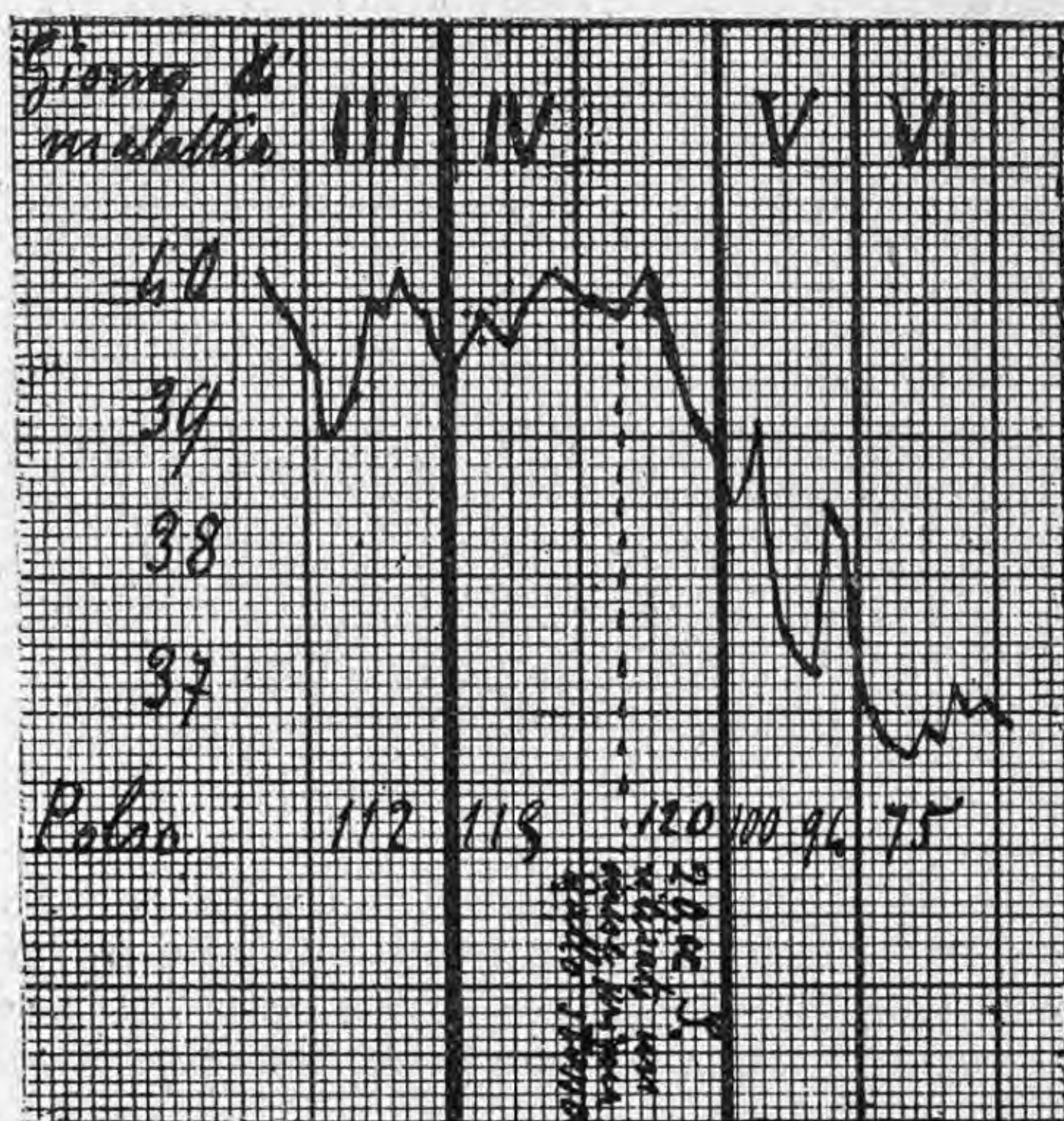



Fig. 6.

Caso VII. M... R..., anni 39. Sofferse d'erisipela dieci anni fa; ammala nuovamente nel mese di marzo di una forma leggera, recidivante ai primi di aprile; ne è di nuovo colpita verso la fine di tale mese ed accolta con una erisipela grave in una sala d'ospedale, dalla quale, dopo dieci giorni di degenza, con febbre a tipo continuo intorno ai 40°, passa in Clinica il 7 maggio; si constata il processo alla faccia, al cuoio capelluto, alla nuca, al dorso fino all'altezza della 5ª vertebra dorsale; condizioni generali gravi. In undicesima giornata di malattia si fa una prima iniezione di 20 cmc. di siero: la temperatura da 40°.5 discese, 15 ore dopo, fino a 37°.8 per risalire, dopo poche ore, a 41° (dodicesima giornata), momento in cui si pratica una seconda iniezione di altri 20 cmc. di siero, seguita pure da una discesa di temperatura fino a 37°.4 e successiva ascesa a 41°; le condizioni generali dell'inferma migliorano assai in contrasto colla febbre alta; il processo locale migliora in un punto per diffondersi in un altro; in quattordicesima giornata di esso si può considerare come guarito. La temperatura prende un tipo spiccatamente intermittente, e la discesa della medesima è accompagnata da abbondanti sudori; l'inferma avverte di sentirsi perfettamente bene ed ha senso di euforia, nulla rilevando anche nelle ore di piressia che un senso di calore; questo suo stato contrasta, sia colle gravi condizioni antecedenti sia coi gradi di febbre che raggiunge.

In diciassettesima giornata, nel momento di massima discesa si iniettano 50 cmc. di siero, segue una elevazione fino a 38°.8 ed una seconda dopo poche ore a 38°,51; interviene un forte sudore, ed in seguito è completamente sfebbrata (diciottesima giornata): osservata in Clinica per più di una settimana sta veramente bene. Non ebbe ulteriori recidive (vedi fig. 7).

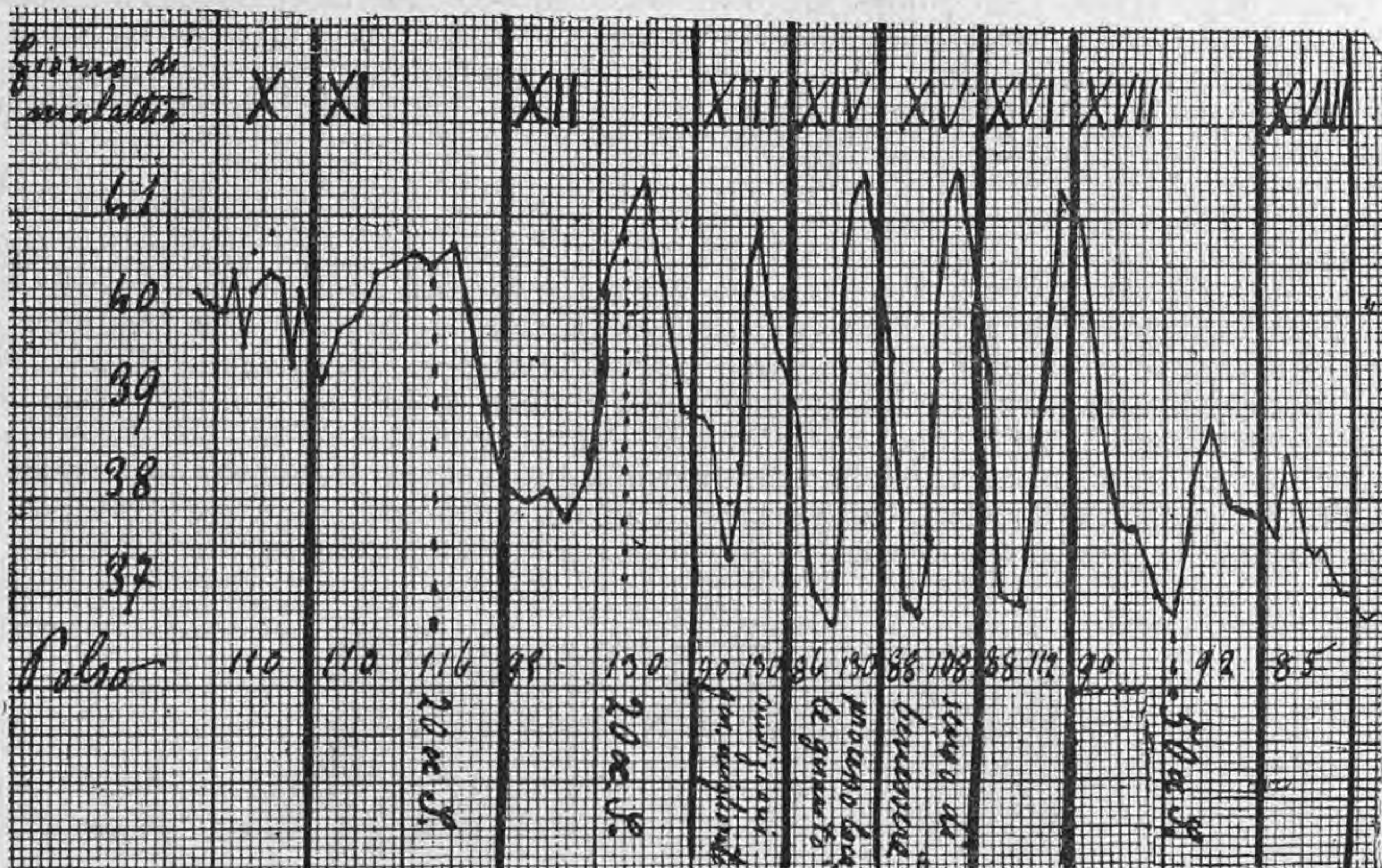



FIG. 7.

CASO VIII. — P... G..., anni 45. Accolta in clinica in terza giornata di malattia: erisipela della faccia e del collo, condizioni generali gravi, febbre tra 39°.2-40°.3. In quinta giornata iniezione di 25 cmc. di siero ritirato da una donna

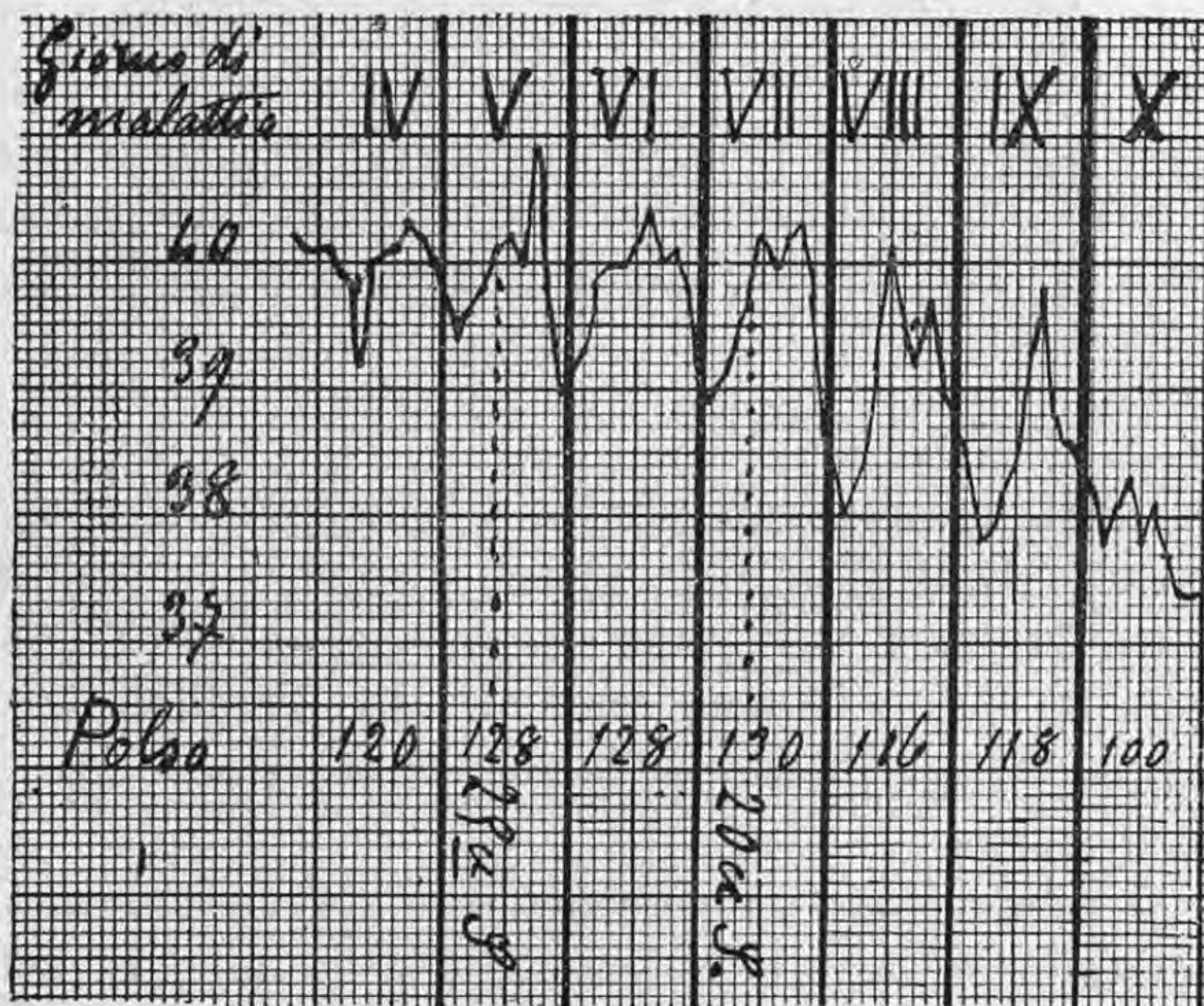



FIG. 8.

già trattata col siero umano; sei ore dopo si ha una ascesa della temperatura fino a 40°.9 seguita da una rapida discesa a 39° per risalire di nuovo il giorno dopo a 40°.4. In settima giornata, con temperatura di 39°.7, seconda iniezione di

20 cmc. dello stesso siero; dopo un'elevazione fino a 40°.2 la temperatura discende 18 ore dopo a 38° e risale nel pomeriggio a 40°.1; conservande il tipo remittente si ha discesa definitiva dopo due giorni, colla guarigione contemporanea del processo locale; dopo la seconda iniezione, malgrado continui la febbre, è migliorata nello stato generale (vedi fig. 8).

Caso IX. — N... O..., anni 39. Accolta in clinica in quinta giornata con erisipela della faccia e del cuoio capelluto, stato generale grave, febbre a tipo remittente fra 38°.5-40°.5. In settima giornata iniezione di 20 cmc. di siero; si osserva il giorno dopo una discesa della temperatura a 38°, che risale nel pomeriggio di nuovo a 40°.2; si fa in settima giornata una seconda iniezione di 20 cmc. e si nota nuovamente una diminuzione della febbre a 38°, ma questa risale di nuovo verso sera a 40°; dopo tre giorni di queste oscillazioni, fra 38°.5 e 40°, le differenze si fanno minori, ed in quindicesima giornata è sfebbrata — insieme migliora il processo locale — il sensorio dopo le iniezioni è più sollevato, ma nell'insieme le condizioni generali sono poco modificate (vedi fig. 9).

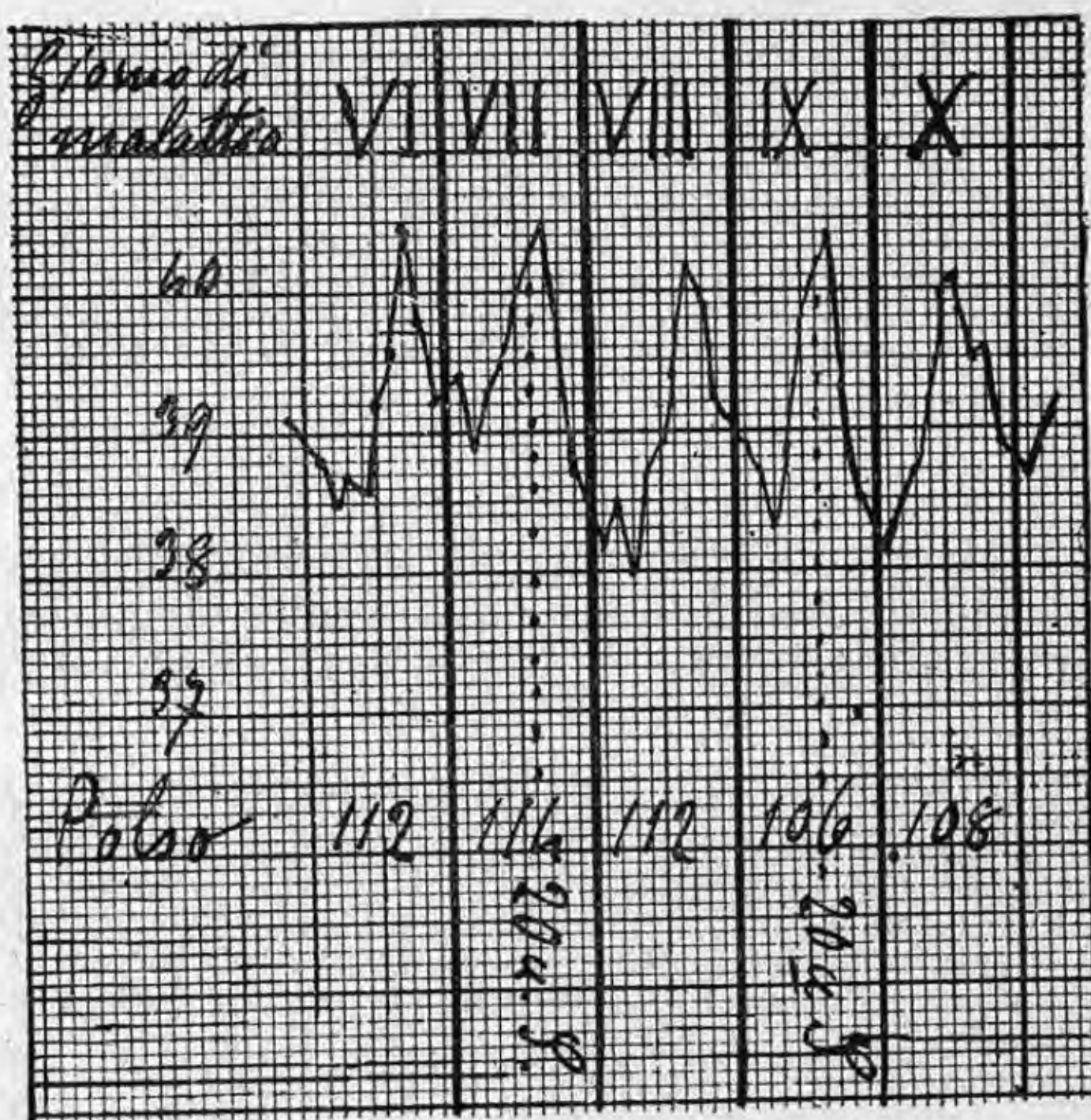



Fig. 9.

Come risulta dalle osservazioni riferite e dalle curve termiche unite, l'intervento col siero variò tra il 3° e l'11° giorno di malattia, il numero delle iniezioni fra una e tre, la quantità di siero per iniezione fra 10 cmc. e 30 cmc., la quantità totale fra 20 cmc. e 68 cmc. come nel caso IV, all'infuori del caso n. 6, in cui furono introdotti per iniezione 90 cmc. di siero, con una quantità di 50 cmc. nell'ultima iniezione.

Per quanto si riferisce alla temperatura, dopo un'iniezione nel II, III, VI caso si notò il giorno seguente la caduta definitiva della febbre; nel IV caso dopo una prima iniezione la febbre, a tipo pressochè continuo, discende dopo poche ore da 40° a 37°.5 per risalire di nuovo, dopo la seconda ad un piccolo abbassamento segue un' elevazione fino a 41°.1, temperatura prima mai raggiunta, per aversi nuovamente in seguito ad una 3ª puntura una discesa a 36°.7, a cui succede ancora un' ascesa fino a 39°.9 seguìta poi da definitiva apiressia. Nel

I e V caso si ha l'apiressia dopo la 2ª iniezione. Nel VII caso dopo una iniezione il tipo febbrile da continuo si fa marcatamente remittente, e cede la temperatura del tutto dopo una 3ª iniezione; modificazioni nella curva febbrile, ma di assai meno rilievo si osservano nell'VIII come pure nel IX ammalato.

Colla discesa della febbre i mutamenti furono per lo più di poco rilievo; all'infuori del II e del VI caso dove i due fenomeni procedettero quasi di pari passo, nel I caso si osserva che la febbre cade in VII giornata ed il processo locale è ben cambiato solo in XII; nel III, IV e V il processo erisipelatoso si modifica solo rispettivamente 3, 4, 9 giorni dopo la discesa della febbre, anzi nel V nei primi giorni d'apiressia continuava a diffondersi il fatto locale; nel VII caso al contrario la febbre continua parecchi giorni ancora dopo la completa guarigione del processo erisipelatoso.

Di particolare riguardo il modo di comportarsi delle condizioni generali degli ammalati dopo le iniezioni di siero; in tutti, più o meno spiccato, si è osservato un miglioramento, che si palesava con sensazione subiettiva di benessere, con il ritorno dell'appetito, con la scomparsa della cefalea, ed in taluni casi dello stato come d'assopimento o di subdelirio; sempre con modificazioni nel respiro e nella qualità e numero delle pulsazioni; nel caso n. VII sorprendono le condizioni generali notevolmente buone dell'infermo in contrasto colle alte temperature, e lo stesso fatto si osserva nei casi IV, V e VIII, nei quali pure lo stato dell'infermo apparve, malgrado continuasse il processo febbrile, rapidamente migliorato; caduta la febbre, nessuna influenza mostrò sullo stato generale la continuazione del processo erisipelatoso locale. Col modificarsi favorevolmente delle condizioni generali, nei casi in cui l'esame dell'urina deponeva per un'alterazione dei reni più o meno profonda, si notò la rapida diminuzione dell'albumina e la scomparsa di elementi dal sedimento.

Lesioni del rene furono osservate nei casi IV, V e VII, ed in altri 5 fra i ricoverati in quel periodo in Clinica; tre volte fu isolato lo streptococco dall'urina; confermano i nostri dati le recenti osservazioni del Pollatschek sulla cilindruria e sulla albuminuria nell'erisipela, i quali fenomeni possono presentarsi uniti o isolati, sono spesso di natura transitoria, o non di grave significato prognostico.

Un fatto che dallo studio dei casi riferiti viene messo in evidenza, per quanto cauti si debba essere nel rilievo dei fatti, è un diverso grado d'azione del siero adoperato a seconda della provenienza; e pur concedendo la parte che compete all'organismo ammalato a cui viene iniettato, mi pare non debba ascriversi a pura coincidenza che nei casi, per esempio, II e III, in cui si ebbe una rapida discesa della febbre, il siero era della stessa provenienza, come quello usato per la 3ª iniezione nel IV caso dopo la quale scomparve la febbre; noterò la caduta critica della temperatura nell'ammalato in cui si ebbe l'opportunità di usare il siero, già ricavato dallo stesso in un primo attacco, e l'azione molto limitata nel caso VIII in cui venne impiegato siero, ricavato da un convalescente trattato egli pure con tale sieroterapia; secondo Walger un caso guarito col siero non potrebbe fornire siero curativo, perchè secondo tale A. la trasformazione della tossina, a cui mirano tutti gli sforzi dell'organismo ed alla quale sono le-

gate le proprietà curative acquistate dal siero, viene fermata e non ha più luogo dopo l'introduzione nell'organismo del siero stesso. Come ho detto in principio, nelle particolari condizioni dell'organismo dal quale si ottiene il siero ed in parte pure da quello che lo riceve, è da ricercarsi forse la precipua ragione delle differenze fra siero e siero e conseguenti risultati ottenuti.

Da queste osservazioni possiamo noi concludere sull'efficacia curativa del siero di convalescente nell'erisipela? Tenendo conto della gravità dei casi studiati, del momento dell'intervento, dei fatti notati prima e dopo tale cura, mi pare di poter affermare che in sette almeno dei casi riferiti il siero iniettato ha esercitato una positiva azione, più o meno efficace o pronta nei vari casi, ma senza dubbio di natura curativa, la quale si manifesta sulla temperatura o colla caduta della febbre o con una remissione della medesima, talora col modificarne il tipo, e specialmente sulle condizioni generali dell'ammalato sia subiettive che obiettive, talora in modo sorprendente: mentre lo stato locale erisipelatoso per lo più in nessun modo e misura ne viene influenzato. Nei casi studiati, tenuti in sorveglianza parecchio tempo dopo la loro uscita dalla Clinica, non si verificarono ricadute, nè alcun inconveniente imputabile al trattamento impiegato.

A chiarire, almeno in parte, i risultati avuti, le conoscenze che abbiamo sulle proprietà del siero di erisipelatoso portano uno scarso contributo, ciò che in parte è dovuto alla discordanza fra esperienze sull'animale e ricerche sull'uomo, per quell'assenza di parallelismo fra la virulenza degli streptococchi per gli animali da una parte e l'uomo dall'altra, per cui ne è reso assai difficile ogni apprezzamento.

Ricordo le esperienze del Roger fin del 1890, colle quali egli trovò che la virulenza dello streptococco, coltivato su siero di sangue di animale immunizzato un mese avanti con colture di streptococco erisipelatoso, era di molto ridotta di fronte alla virulenza dello stesso batterio coltivato sopra siero di animale normale, mentre lo sviluppo delle colture era all'incirca identico, dimodochè un'azione battericida non avrebbe riconosciuto al siero di coniglio immunizzato.

Nelle sue ricerche Neufeld trovò che il siero di sangue ritirato nella convalescenza di una sepsi streptococcica in una donna nella quantità di un cmc. non valeva a proteggere topolini contro dosi di 0.0025-0.01 cmc. di coltura in brodo di 24 ore dello stesso streptococco.

Io ho coltivato lo streptococco in siero di sangue di erisipelatoso nell'acme della malattia, in siero di convalescente e in siero normale; i campioni di streptococco furono due, uno proveniente dal sangue di un ammalato di erisipela ed un secondo ricavato da una placca tonsillare da angina streptococcica.

Per quanto riguarda lo sviluppo, le differenze osservate furono trascurabili; per ciò che spetta alla virulenza, collo streptococco proveniente dal sangue si è notato che 2 cmc. della coltura in siero normale (di 30 ore) determinavano, iniettati sotto cute dell'orecchio del coniglio, 24 ore dopo, un rossore, ed una tumefazione locale, seguiti più tardi da flemmone, mentre le colture in siero di convalescente non diedero che un lieve edema dell'orecchio alla dose di 4 cmc.; 2 cmc. di coltura in siero da erisipela attiva, oltre il rossore e l'edema, seguiti

più tardi da limitata suppurazione, misero l'animale in cattivo stato, sì da perdere in 5 giorni il quarto del suo peso.

È da notare a questo riguardo che Stern potè uccidere con siero di sangue di erisipela nell'acme (amicrobico) alla dose di 0.5-1 cmc. topolini bianchi, mentre animali di controllo restavano indifferenti se usava siero normale anche a dosi assai maggiori.

Le esperienze condotte collo streptococco isolato dall'angina, diedero risultati diversi: la virulenza si mostrò assai maggiore; in siero normale 2 cmc. sotto la cute dell'orecchio diedero origine ad un vasto flemmone con distruzione delle parti e stato cachettico progressivo, mentre è però da notare che 2 cmc. di coltura dello stesso streptococco in brodo avevano ucciso l'animale in 3 giorni; col siero di convalescente si ebbe edema diffuso dell'orecchio, più tardi formazione di un piccolo ascesso con malessere dell'animale.

Trapianti di queste colture in siero nel brodo comune si sviluppano in generale in modo identico; è da notare però come gli streptococchi provenienti dalla coltura in siero di convalescente ed in siero di erisipela in atto si mostrano in catene assai più lunghe che non quelli provenienti dal siero comune, ed assai più marcato questo fatto col campione di streptococco dal sangue che non con quello dall'angina.

In successive esperienze ho iniettato a conigli il filtrato attraverso candela di Chamberland di coltura di sei giorni in brodo dello streptococo dal sangue coltivato in siero; mentre della tossina proveniente dallo streptococco dal siero normale 10 cmc. per via venosa uccisero il coniglio, la stessa dose di tossina dello streptococco dal siero di convalescente danno appena transitorio malessere e ne sono necessari 18-20 cmc. per ottenere lo stesso risultato. Da questo dato, per quanto importante, non posso dedurre conseguenze, dato il numero ancora troppo ristretto di esperienze al riguardo, ma per ora è opportuno accennare a risultati pressochè identici, controllati questi da ricerche numerose, che ho ottenuto colla tossina tifica, preparata nella maniera anzidetta; in tali cavie di esperimento, trattate con ripetute iniezioni a dosi crescenti di tossina, provenienti da batterio tifico coltivato nel siero di convalescente tifoso, la resistenza di fronte a coltura virulenta di bacillo d'Eberth riuscì indubbiamente aumentata; il bacillo usato per la tossina era di alta virulenza (Queste osservazioni saranno oggetto di una mia prossima pubblicazione).

Siero di convalescente fu iniettato a coniglio nella dose di 5 cmc. sotto cute, e siero di persona sana in un controllo: le esperienze furono fatte con tre sieri di diversa provenienza.

Dieci-dodici ore dopo la prima iniezione, gli animali furono infettati con coltura di streptococco in brodo, di cui 2 cmc. uccidevano 1000 gr. di coniglio in 48 ore; l'animale di controllo moriva in 48-50 ore; dei tre conigli iniettati preventivamente col siero di convalescente, di varia provenienza, uno si comportò come il controllo, il secondo resistette fino a 58-60 ore, ed un terzo morì due giorni e mezzo dall'iniezione.

Siero di convalescente e siero da erisipela nell'acme venne iniettato ad una

ragazza guarita d'influenza: col primo nella dose di 10 cmc. non si osserva nessuna azione generale, nè sulla temperatura, i globuli bianchi da 7200 al momento dell'iniezione aumentano a 9000 con una percentuale di polinucleati dell'80 %; col secondo la temperatura 16 ore dopo aumenta fino a 37°.8 e si conserva tale per una diecina d'ore, ed i globuli bianchi da 6500 s'accrescono a 11,000 con i polinucleati fino all'88 %; con quantità maggiore di siero, 20 cmc., la temperatura cresce 24 ore dopo a 38°.1 e si mantiene oscillante fra 37°.6 e 38° per un giorno e mezzo, con la produzione nel sangue di una leucocitosi da 4500 g. b. a 9000.

Per quanto in siffatte ricerche sia noto che l'individualità ha una parte importante nei variabili risultati, come a proposito del siero fisiologico fu da me fin dal 1898 rilevato, ad ogni modo l'osservazione fatta merita di essere notata, essendo la ricerca stata condotta sulla stessa persona, ed il diverso effetto rilevato depone a favore di un'azione non identica del siero a seconda del periodo della sua estrazione dall'organismo malato o convalescente: si tratterebbe per il sangue degli erisipelatosi di ciò che Lucatello e più tardi Tchistovitch hanno dimostrato per il sangue dei pneumonici, che cioè questo possiede, prima della crisi, delle proprietà pirogene più forti che dopo la crisi.

Le osservazioni riferite, per quanto dal loro numero limitato non voglia trarre una definitiva conclusione, valgono a mettere in rilievo come la provenienza del batterio eserciti un'influenza sul modo di comportarsi delle esperienze, ma specialmente a dimostrare come si debbano riconoscere acquisite al siero di sangue di individuo che sofferse una erisipela, delle speciali proprietà, le quali, se non riescono ad ostacolare lo sviluppo dello streptococco, ne attenuano la virulenza; che queste proprietà possano essere incostanti, di variabile misura, spesso di non lunga durata, è un fatto certo e sono sufficienti a spiegarlo le condizioni mai del tutto identiche della stessa infezione e dell'organismo che ne fu colpito, dalle quali, tanto quanto dall'agente infettante, dipenderà pure la variabilità nei risultati. Ma il fatto di averne dimostrata l'azione serve ad ogni modo a chiarire, fino ad un certo limite, il potere curativo del siero, che si esplica, parzialmente almeno, in grazia di sostanze protettive, che si sono in esso prodotte in causa dell'infezione; che poi il suo modo d'agire non sia limitato all'introduzione di questi anticorpi, ma sia più complesso, e riguardi un'azione più diretta sull'organismo, sia questa una più intensa fagocitosi per un'azione stimolante sui fagociti (Metchnikoff), o si determini una speciale secrezione, che sia l'esponente della parte attiva spiegata dagli elementi vivi dell'organismo, la quale agisca sul microbio infettante, è una ipotesi assai probabile, non ancora suffragata da ricerche per l'erisipela, ma in parte già stabilita a proposito di altre infezioni (difterite, Cappellani, Gabritchewsky, ecc.).

Le ricerche sul potere agglutinante del siero di sangue dei nostri infermi, hanno dato un risultato non sempre identico. È noto come la questione dell'agglutinamento dello streptococco sia stato finora argomento di studio, specialmente da parte dei preparatori dei vari sieri curativi, e come si possa ritenere, almeno

in modo relativo, come stabilito il fatto che tali sieri manifestano potere agglutinante per gli streptococchi (omologhi), coi quali fu praticata l'immunizzazione degli animali, e non per gli eterologhi (Van der Velde, Meyer, Moser, ecc.); col siero umano di scarlattinoso le ricerche di Baginski e di Sommerfeld furono negative, positive quelle di Salge e di Hasenknoff; di recente Moser e Pirquet avrebbero trovato che usando uno streptococco ritirato dal sangue del cuore di uno scarlattinoso, si ottiene di frequente una distinta agglutinazione usando siero di ammalati di scarlattina, ma questa può anche aversi usando siero di non scarlattinoso (nel 54 % nel 1° caso, 11 % nel 2°); e che tale reazione sia più frequente nei casi gravi di scarlattina che non nei lievi. Questi risultati portano un contributo di non dubbio valore alla non specificità dello streptococco come agente della scarlattina, per quanto la sua presenza possa esserne frequente e sieno ad esso imputabili senza dubbio molti degli accidenti che accompagnano tale infezione. A questa stessa conclusione è venuto recentemente Detot, il quale avendo ricercato la reazione agglutinante macro e microscopica del siero di scarlattinoso, su di una coltura omogenea di streptococco proveniente da flemmone, otite suppurata, scarlattina, ecc., ebbe risultati ora positivi, ora negativi, ora dubbi, onde ritiene che non si possa attualmente applicare la siero-diagnostica alle infezioni streptococciche e dedurne conclusioni sulla specificità del microrganismo. E così ancora Dopter, che trovava come il siero raccolto da malata di angina a streptococco, d'erisipela, ecc., poteva talora agglutinare degli streptococchi da scarlattinosi.

Per le ricerche nei nostri casi ho usato i due campioni di streptococco ritirati da un'angina (n. I) e dal sangue in un caso di sepsi (n. II) sopra ricordati; riguardo al metodo d'esame, venne impiegato il microscopico, al quale metodo le ricerche sovradette di Moser e Pirquet hanno riconosciuto lo stesso valore che il macroscopico, che secondo altri (Aronson) dovrebbe essere metodo di scelta. La ricerca venne fatta sopra n. 12 campioni di siero.

Usando colture in brodo dello streptococco n. I, di 24 ore, alla diluzione di una parte di siero di convalescente sopra 20 di coltura, la reazione agglutinante fu positiva in 5 casi, dei quali 3 erano stati trattati con un metodo comune di cura, due col siero; in due casi l'agglutinamento si ebbe ad 1:30, ma in uno soltanto dopo un' ora di contatto fra siero e bacterio; in un 8° caso la reazione fu positiva ad 1:40; a tale dose l'agglutinabilità si otteneva pronta usando il siero dell' ammalato d' angina, da cui fu isolato lo streptococco.

Colle colture dello streptococco n. II, il siero di sangue dell' ammalato, da cui si era isolato il microorganismo, agglutina rapidamente nella proporzione di 1:50 in sesta giornata di malattia; nel periodo di convalescenza, dopo il trattamento col siero, tale reazione si conserva immutata; non fu ricercata a diluizioni maggiori.

Negli altri dodici casi, nel periodo della convalescenza la reaziono è mancata in tre già alla diluzione di 1:15; negli altri nove col siero della convalescenza fu positivo in tutti nella proporzione di 1:20, in otto ad 1:40; in cinque di 1:50; questi ultimi furono i casi più gravi, a più lunga durata, due erano stati

trattati col siero (n. III e IV). Le ricerche fatte col siero estratto nel periodo della malattia in sei casi diedero esito positivo avendo saggiato la reazione 1:30; di questi sei, quattro trattati col siero agglutinarono tre ad 1:40, uno ad 1:50. Non ho osservazioni per stabilire quanto tempo il potere agglutinante sia mantenuto al sangue nell'uomo; due campioni conservati otto mesi lo mostrarono ridotto a poco più della metà della cifra primitiva.

Riassumendo, il siero di sangue d'erisipelatoso ha proprietà agglutinante verso lo streptococco estratto da un malato d'erisipela, la quale, secondo le osservazioni mie, è maggiore nei casi gravi ed a lunga durata, che non in quelli di media gravità; le iniezioni di siero d'erisipelatoso convalescente, non modificano tale proprietà, non potendo trarre una conclusione da due soli casi in cui venne trovata accresciuta; il siero di sangue d'erisipelatoso verso lo streptococco isolato da un'angina può anche mostrare proprietà agglutinante, ma è una proprietà limitata e variabile.

I risultati delle ricerche batteriologiche sul sangue (15 casi), sull'orina (9 casi), sul contenuto delle vescicole (5 casi) sono i seguenti: dal sangue lo streptococco fu isolato in quattro casi (n. I, III, IV e VII dei sucitati), dall'urina nei casi n. IV e V, dove l'esame aveva stabilito la nefrite, ed in un caso (n. VII) nel quale si aveva lieve albuminuria; dal contenuto delle vescicole una sola volta (caso n. IV), in un caso si isolò invece lo stafilococco aureo. Le ricerche furono condotte per lo più nel periodo più grave della malattia; il metodo seguito fu quello delle colture in grandi quantità di brodo, nelle comuni provette, o su piastre di agar glicerinato; con questo ultimo mezzo di coltura fu isolato una sola volta dal sangue con un numero di colonie pari a dodici in un campione, a sette in un altro, due volte dall'urina; le coltura dell'urina e del contenuto delle vescicole si svilupparono in brodo, sia in quantità grande che scarsa, quelle del sangue si svilupparono due volte su cinque anche nelle provette comuni con una quantità di brodo di 6–8 cmc., come pure in provetta contenente 2 cmc. di brodo con altrettanto di sangue defibrinato.

Le differenze di risultati fra le ricerche riferite e quelle recenti del Krause, il quale non avrebbe mai isolato lo streptococco dal sangue (16 casi), e dall'urina soltanto in casi di erisipela con nefrite emorragica, dipendono probabilmente dal diverso metodo di ricerca seguito; il Krause mescolava il sangue con agar e ne faceva delle piastre; forse anche dal fatto che i suoi casi erano tutti di media gravità. Del resto le osservazioni di Petruschky, Lenhartz, Pfühl, ecc., avevano già stabilito la possibilità di trovare nel sangue d'erisipelatoso *in vitam* lo strepotcocco.

Un'osservazione che mi occorse di fare in un caso, merita ancora a proposito di tali ricerche d'essere accennata: una donna di 39 anni, che sofferse di una erisipela molto grave, e nella quale si erano dovute praticare parecchie iniezioni di caffeina, in settimo giorno di convalescenza accusò dolore alla parte esterna della coscia destra, che andò rapidamente aumentando, mentre appariva tumefazione e rossore locale; fu colta da brividi e la temperatura salì in poche ore da 37°.1 a 40°.5; non si percepiva fluttuazione, localmente si applicò il ghiaccio; la

temperatura rimane elevata per 24 ore indi prende un tipo remittente fra 37 e 38°; dopo due giorni la tumefazione si è limitata, ma la pressione è molto dolorosa; si pratica una puntura esplorativa: infiggendo profondamente l'ago, si estrae una mezza siringa di Pravaz di un pus denso, nel quale coll'esame batterioscopico e colturale si mette in evidenza lo streptococco; iniettato il rimanente sotto cute ad una cavia, si forma dopo quattro giorni un vasto ascesso, ma l'animale si può rimettere; la temperatura dell'inferma cade alla norma in cinque giorni, il dolore e la tumefazione locale diminuiscono e tredici giorni dopo l'inizio, si può considerare il processo finito. La possibilità di questi ascessi nei siti ove furono praticate iniezioni ipodermiche, come un punto di minore resistenza, è da parecchio nota nella convalescenza delle infezioni pneumonica e tifica; per quanto mi risulta, non sono pubblicati casi di tali ascessi da streptococco nella convalescenza d'una erisipela, e per questa ragione mi parve opportuno farne cenno.

Con le ricerche sopra riferite, le quali illustrano il potere di agglutinazione acquisito al siero di erisipelatoso, e le proprietà antitossiche del siero di convalescente, le quali sperimentalmente furono dimostrate con una diminuzione della virulenza dello streptococco e della sua tossina, l'obbiezione che potrebbe logicamente venire addotta contro i risultati positivi ottenuti, trattarsi cioè soltanto di un fatto di coincidenza, anche tralasciando che le osservazioni riportate sono più d'una, che in più casi all'iniezione di siero è seguìta la caduta critica della febbre, o specialmente una modificazione del tipo febbrile, che le condizioni generali degli infermi migliorarono notevolmente, perde quasi completamente ogni valore, se qualche importanza hanno le osservazioni rigorosamente condotte e le esperienze con esito positivo di fronte ad altre che si possono addurre con risultato negativo o incerto. Ma si potrebbe ancora obiettare sulla possibilità di avere gli stessi risultati, impiegando altri sieri che non sieno quelli di convalescente erisipelatoso.

Alcune esperienze a questo riguardo condotte con siero di individuo normale e con siero fisiologico, mi permettono di escludere un'azione favorevole sul decorso della erisipela dal loro uso. In tre casi ho iniettato in una sola volta 20 cmc. di siero ottenuto da persone sane, rispettivamente in 3ª, 5ª e 6ª giornata di malattia; il solo fatto notato fu un innalzarsi della febbre un'ora dopo l'iniezione di 0°.4-0°.5, senza alcun altro fenomeno rilevabile. In due casi ho praticato iniezioni di siero fisiologico, in numero di due per ammalato, la prima di 25 cmc., la seconda iniezione di 50 cmc., rispettivamente in 3ª e 7ª, in 4ª ed in 5ª giornata di malattia; l'iniezione di 25 cmc. rimase in ogni senso assolutamente indifferente; colla dose di 50 cmc. in un caso (ragazzo di 15 anni) si ebbe un'ora dopo un abbassamento di temperatura di 0°.5, che durò due ore, per elevarsi di nuovo la temperatura alla cifra primitiva, nessuna modificazione termica nell'altro; in tutti e due per qualche ora una sensazione di miglioramento nel senso specialmente di una diminuzione della cefalea, e la pressione vasale era aumentata transitoriamente di 5-7 mm. di Hg.

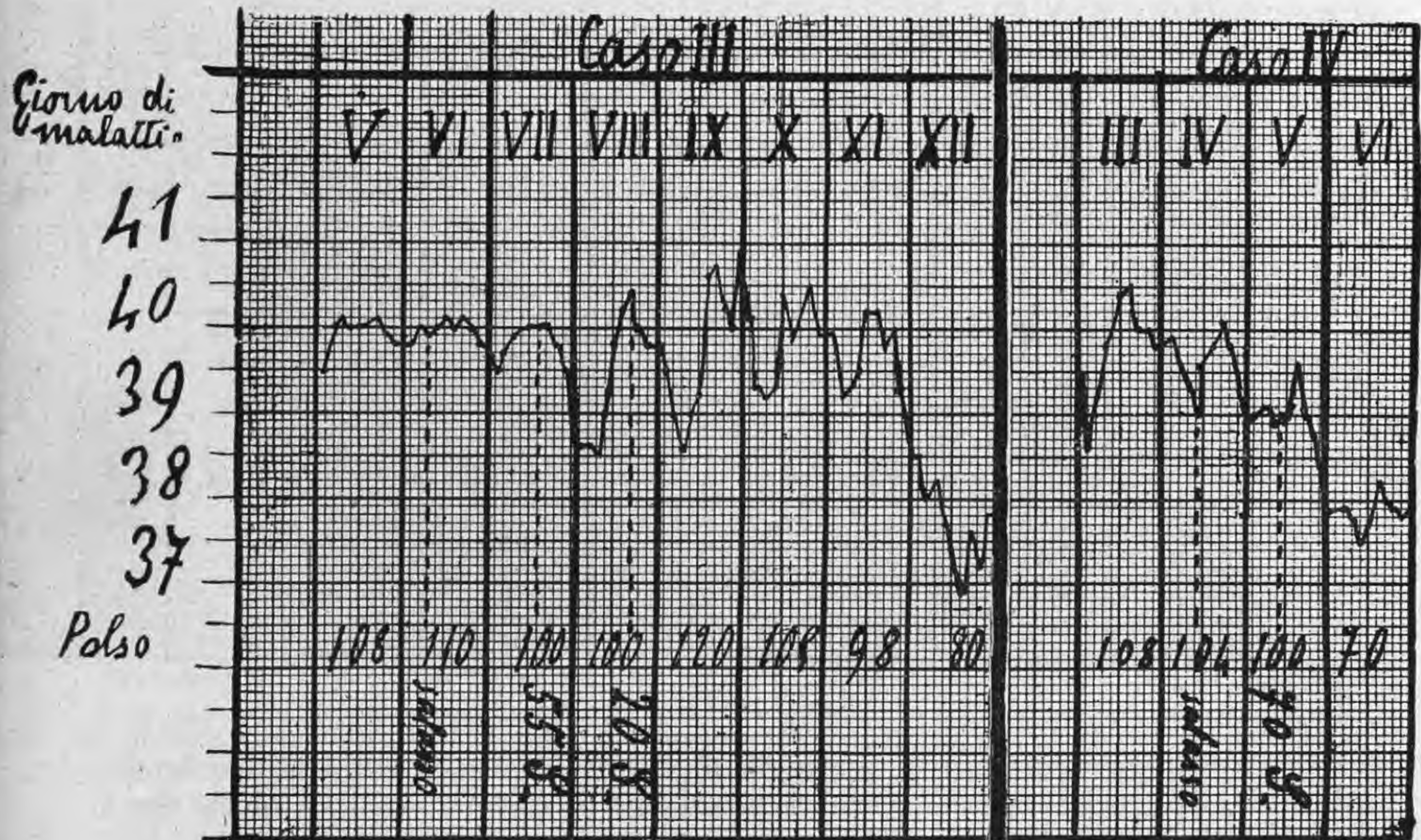
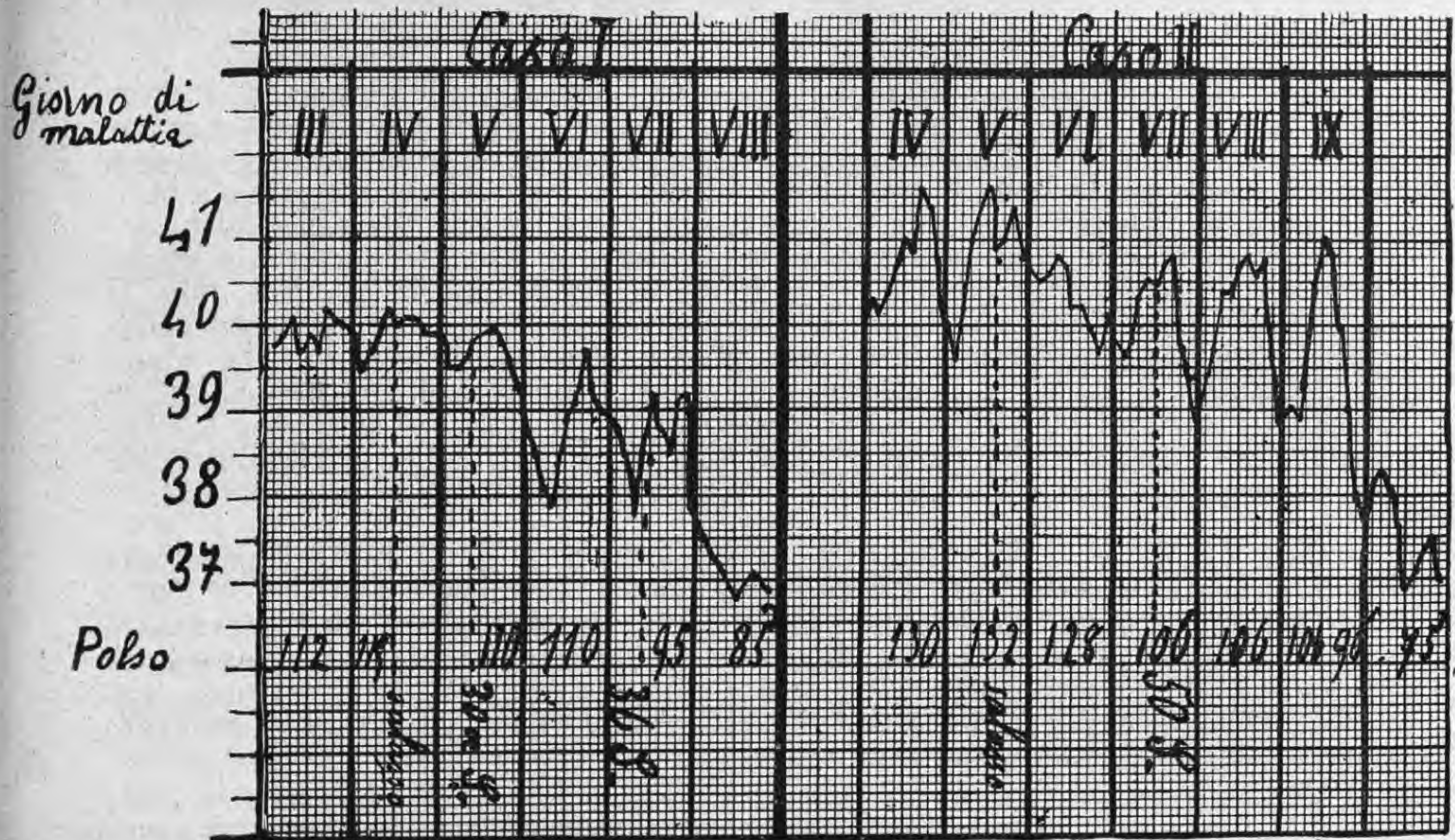
Risultati assai diversi dai precedenti si ebbero invece impiegando il siero di sangue ricavato dallo stesso infermo a cui viene poscia iniettato; sono stato

consigliato a provare questo metodo da alcune osservazioni del Jez pubblicate nel 1901, secondo le quali in dieci casi di erisipela facciale, di cui alcuni gravi, tale A., avendo praticato iniezioni di quantità varia di siero fra 5-20 cmc. estratto mediante un vescicatorio dallo stesso ammalato, ottenne un'azione favorevole manifesta sia sulle condizioni generali, che locali: al medesimo risultato era prima giunto impiegando direttamente il siero di sangue; il siero adoperato non deve subire, secondo tale A., alcun trattamento preventivo.

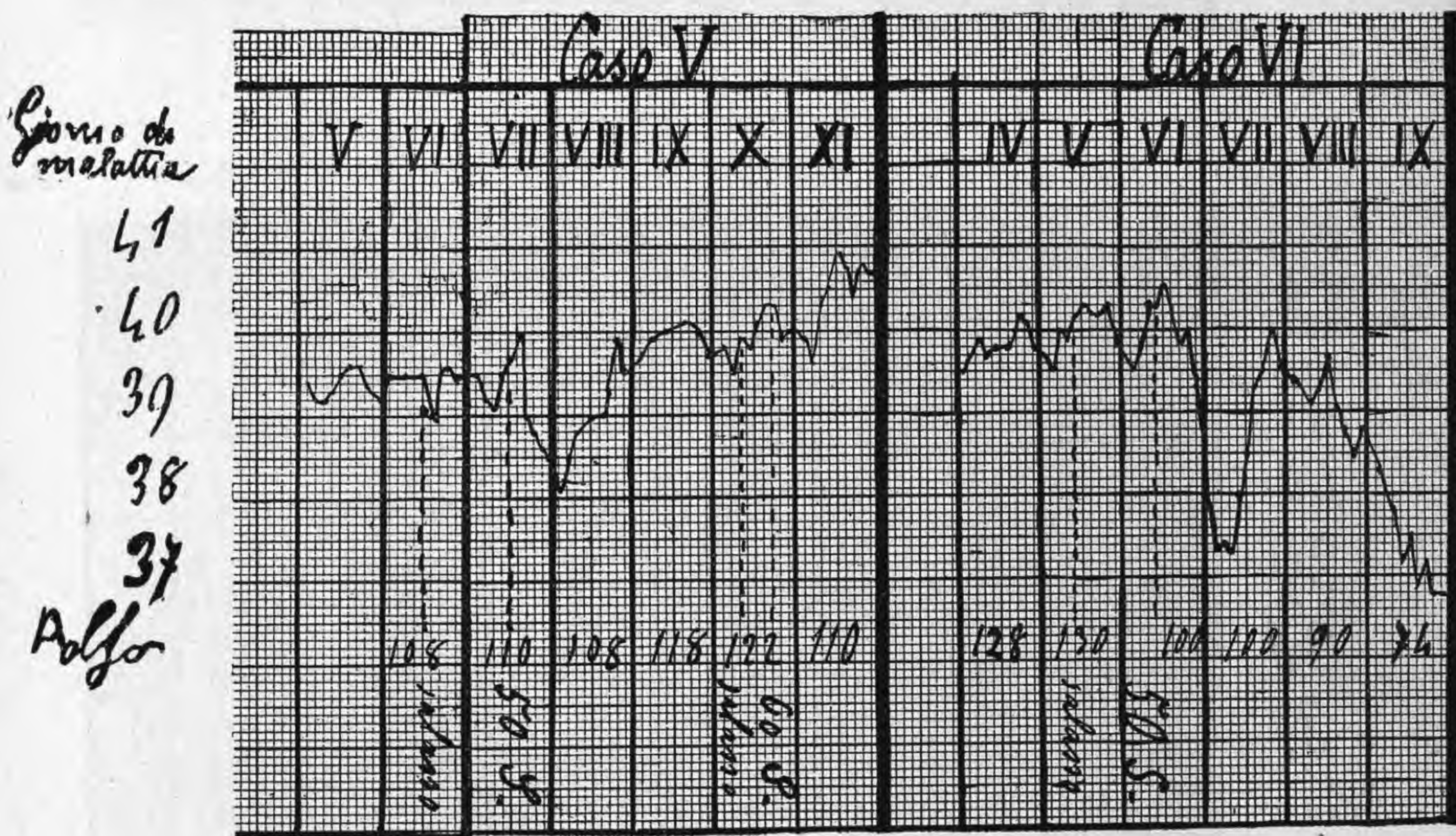
Il Jez spiega il suo tentativo colla scarsa e fuggevole immunizzazione di cui godono i convalescenti d'erisipela, per cui ritiene che i corpi antitossici durino nel corpo umano brevissimo tempo, e sieno già presenti in esso durante la malattia, e per quanto ne riguarda il modo d'agire, crede che questo si esplichi in uno stimolo sul corpo e sui vari organi, da cui tutto l'organismo viene favorevolmente influenzato, e che si manifesta con un aumento di leucociti nel sangue e con una maggiore eliminazione di prodotti tossici per via delle urine. All'infuori di questi tentativi del Jez, nessun altro A. ha esperimentato secondo tale metodo. Nelle mie esperienze ho usato direttamente il siero di sangue, in due casi tale quale, in quattro altri dopo averlo previamente riscaldato per una mezz'ora a 55° alla quale temperatura si sa che ne vengono distrutte le tossine presenti. Circondandomi anche in questo secondo ordine di ricerche di tutte le cautele a cui ho accennato nella prima parte di questa nota, l'iniezione del siero venne praticata 24 ore almeno dopo l'estrazione del sangue, onde sorvegliare il decorso della malattia da una possibile influenza del salasso fatto, per quanto limitato; il sangue venne estratto da una vena del gomito, mediante l'introduzione in essa di un ago-cannula, e raccolto in tubo sterilizzato, col quale metodo si può rigorosamente raccogliere quella data quantità di sangue che si crede conveniente, ed era facile evitare ogni pericolo d'inquinamento; nelle poche ore in cui il siero restava fuori del corpo, veniva tenuto alla temperatura ambiente.

Riassumo senz'altro brevemente i casi:

Caso I. — R..... A....., anni 26, tre volte sofferse d'erisipela in quattro anni; l'ultima volta nel febbraio 1903; entra in Clinica il 28 maggio 1903 in 2ª giornata di erisipela con un processo esteso a tutta la faccia, avendo avuto ripetuti brividi, con febbre fra 39° e 40°.2; l'erisipela tende a diffondersi; stato piuttosto grave, in 4ª giornata salasso di 200 cmc.; nessuna influenza nè sulle condizioni generali nè sul processo locale che continua ad estendersi; in 5ª giornata iniezione di 30 cmc. di siero, la temperatura discende 24 ore dopo a 37°.9 per risalire ancora a 39°.7; 2ª iniezione di 36 cmc. di siero in 7ª giornata, nella sera già apiressia completa. Notevole miglioramento nello stato generale già dopo la prima iniezione; caduta la febbre l'inferma si ritiene guarita. Il processo locale non è influenzato; guarisce bene circa una settimana dopo.

Caso II. — P..... L....., anni 16, sofferse due volte d'erisipela a 15 anni; entra in Clinica il 15 giugno in 3ª giornata di erisipela della faccia con temperatura di 40°.5, 41°.6, stato grave, sensorio ottuso, con albumina e presenza di cilindri granulosi e qualche elemento renale nell'urina; il 17 si estraggono 150 cmc. di sangue, il salasso non esercita alcuna azione apprezzabile, il 19 con temperatura di 40°.5 si iniettano 50 cmc. di siero: circa 14 ore dopo la febbre scende a 38°.9 per risalire ancora a 41°; il sensorio è migliorato già poche ore dopo; il 20 le condizioni generali sono buone, e l'inferma accusa benessere;

il 21 è apiretica ed anche il processo locale si modifica rapidamente; scomparsa l'albuminuria.

Caso III. — C..... T....., anni 16; entra in Clinica il 21 giugno in 4ª giornata di erisipela della faccia, con temperatura di 39°.5-40°; stato generale grave. In 6ª giornata si estraggono 200 cmc. di sangue; nessuna influenza dal salasso. Iniezione alle ore 17 della 7ª giornata di 55 cmc. di siero (riscaldato prima a 55°); le condizioni generali si modificano già nella notte, in cui cessa il subdelirio e riposa tranquillo, in contrasto colla notte precedente; processo locale si è esteso, la febbre è discesa dopo circa 7 ore a 38°.6 per risalire ancora a 40°.4; alle 17 della 8ª giornata si iniettano altri 20 cmc. dello stesso siero; la temperatura continua elevata, ma il decorso è tutto particolare, l'infermo sta bene; in 10ª giornata con temperatura sui 40° il benessere generale è sorprendente, non ha cefalea, ha appetito; migliora pure il processo locale, in 12ª giornata è sfebbrata e localmente pure guarita. In 6° giorno d'apiressia è ripresa dalla febbre fino a 39° con arrossamento del naso, ma tutto si risolve spontaneamente in poche ore.

Caso IV. — V..... E....., anni 22. In 4ª giornata (2 giugno) d'erisipela della faccia (era già in precedenza ricoverata in Clinica) con temperatura di 39°-39°.5 si estraggono 250 cmc. di sangue; nessuna influenza dal salasso; in 5ª giornata si iniettano 70 cmc. di siero, prima riscaldato a 55°; sette ore dopo la temperatura discende a 37°.9; oscilla per due giorni all'incirca sui 38°, in 8ª giornata apirettica colla scomparsa del processo erisipelatoso alla faccia; miglioramento rapido delle condizioni generali.

Caso V. — B..... G....., anni 19, ammalato dal 1° giugno con brividi e febbre; entra in Clinica il 4 giugno con una grave erisipela della faccia, temperatura fra 39°.2 e 39°.6, in 6ª giornata estrazione di 200 cmc. sangue, senza che si osservi alcuna influenza dal salasso; in 7ª giornata iniezione di 50 cmc. di siero già riscaldato a 55°; alla sera avverte senso di miglioramento, e la temperatura discende 15 ore dopo a 38°.1 per salire più tardi a 40°.1; malgrado la tempera-

tura alta, accusa reale senso di benessere, e migliora pure il processo locale nel senso specialmente di una diminuzione marcata del rossore; le condizioni generali contrastano colle temperature di 39°-40° che persistono. In 10ª giornata si pratica al mattino un secondo salasso di 200 cmc., e si iniettano nella sera altri 60 cmc. di siero previo riscaldamento a 55°; l'inferma sta bene malgrado la febbre raggiunga i 41°, e non ceda che in 15ª giornata.

Caso VI. — M..... R....., erisipela grave della faccia, in 5ª giornata (19 giugno) estrazione di 200 cmc. di sangue ed in 6ª giornata iniezione di 50 cmc. di siero previo riscaldamento; dopo 16 ore la temperatura da 39°.8 cade a 37°.8 per risalire di nuovo a 40°; il processo locale non è modificato; le condizioni generali migliorano notevolmente; la febbre cede in 9ª giornata, il processo erisipelatoso è finito in 11ª giornata, essendosi in questo secondo periodo di malattia avuto un decorso del tutto favorevole in contrasto colle condizioni notate prima dell'intervento col siero. Dieci giorni dopo si ebbe una leggiera recidiva.

I risultati di queste osservazioni depongono per una azione favorevole esercitata dall'iniezione di siero, in un periodo della malattia che è variato fra la 5ª e la 7ª giornata, nello stesso infermo dal quale il siero venne ricavato, azione che apparve assai più pronunciata nei casi nei quali il siero fu previamente riscaldato a 55°; quest'azione si è manifestata sulle condizioni generali in tutti i casi, veramente notevole nei casi 3° e 5°, nei quali il contrasto fra le alte temperature e lo stato di benessere degli ammalati era sorprendente; non si può escludere del tutto un effetto anche sulla febbre, mentre questo mancò sempre sul processo locale erisipelatoso. Le iniezioni di siero furono praticate mai prima che fossero trascorse almeno 24 ore dal salasso, per cui un'azione positiva dall'estrazione di sangue sui risultati osservati si può razionalmente escludere. Questi dati sono pressochè corrispondenti per quanto riguarda lo stato generale del paziente con quelli avuti dall'impiego di siero di convalescente, e confermerebbero l'ipotesi di Jez, che ad un certo momento del decorso di un'erisipela sieno già presenti nel sangue delle sostanze che agiscono come anticorpi; a differenza del metodo seguito da tale A. nelle osservazioni riportate venne usato sempre direttamente il siero di sangue, le quantità impiegate furono assai maggiori, ed il riscaldamento preventivo a 55° fu trovato di non dubbia utilità.

Il numero di malati così trattati è troppo limitato, per poter trarre qualsiasi conclusione sul valore di tale metodo; ad ogni modo la mancanza di qualsivoglia effetto dannoso secondario all'iniezione di siero, la facilità dell'applicazione insieme ai risultati ottenuti, mi sembrano sufficienti a consigliare in casi gravi di erisipela ulteriori tentativi. A questo proposito è opportuno ancora l'accenno agli insuccessi che ho avuti in casi (n. 4) di pneumonite crupale, nei quali l'iniezione di siero ricavato con un salasso dallo stesso infermo in 5ª giornata di malattia non manifestò alcuna azione favorevole, neppure sulle condizioni generali; di quattro casi anzi, in tre la febbre cadde per lisi e la guarigione fu assai ritardata, mentre d'altra parte sono conosciuti gli effetti favorevoli stati ottenuti nella pneumonite coll'impiego di siero di convalescente (Neisser, Silva, Bozzolo, Maragliano). Su questo diverso modo di comportarsi fra pneumonite ed erisipela non ho ricerche sufficienti per poter spiegarne il mecca-

nismo, mi sembra però assai probabile l' ipotesi che in tale caso non si tratti di un fatto incidentale, ma piuttosto il vario risultato possa dipendere dal modo di condursi non identico del processo di guarigione nelle due infezioni; questa ipotesi trova un sostegno nelle esperienze di Issaeff, secondo le quali il sangue dei pneumonici non conterrebbe sostanze antitossiche, e nelle ricerche recenti di Tchistovitch che avrebbe trovato che nel momento della crisi non solamente il siero non acquista proprietà battericide verso il diplococco, ma questo conserva la sua virulenza primitiva, per cui solo la fagocitosi si dovrebbe ritenere secondo tale A. come il principale mezzo di difesa dell' organismo contro l' infezione pneumonica ed il fatttore principale della guarigione.

Recentemente Babes ha pubblicato alcune osservazioni su cinque casi di erisipela trattati col siero antidifterico, con esito terapeutico buono, specialmente per quanto riguarda lo stato generale del paziente, con preferenza dei sintomi nervosi; anche la temperatura ne sarebbe bene influenzata colla discesa della febbre di 1°-2° gradi, ed insieme nello stato locale si avrebbe pure un rapido miglioramento. I risultati, come appare, sarebbero migliori di quelli ottenuti col siero umano di erisipelatoso e potrebbero paragonarsi a quelli ottenuti da alcuni AA. col siero antidifterico nella pneumonite. Non ho alcuna ricerca personale, nè conosco osservazioni consimili di altri AA., per poter parlare di tale trattamento; ad ogni modo, non soltanto per il numero scarso di casi riportati dall'A. rumeno mi sembra opportuno il riserbo, ma specialmente tenendo conto come anche nella pneumonite a lato delle statistiche brillanti si contino altrettanto numerosi gli insuccessi con tale metodo di cura, il quale anche nella nostra Clinica non ha dato risultati positivi.

Di più contro tali dati, i quali deporrebbero in senso contrario alla specificità del siero nel trattamento d' una determinata malattia infettiva, non si può ancora far a meno di opporre sia i risultati contrastati e variabili dei varii sieri antistreptococcici nelle relative infezioni, quanto i risultati negativi che non di rado avviene di notare in alcuni casi di difterite con associazione microbica, per lo più streptococcica, nei quali rimane pressochè inattivo il siero antidifterico ove ad esso non sia associato un altro siero, specifico contro l'agente dell' infezione mista o secondaria.

Riassumendo in alcune proposizioni le osservazioni che sono oggetto di questa nota, si può concludere:

1. L' iniezione di siero di sangue di convalescente erisipelatoso può esercitare un' azione favorevole sul decorso d' una erisipela, la quale si manifesta specialmente con un notevole miglioramento delle condizioni generali dell'ammalato; anche le temperatura può essere influenzata in vario modo, mentre il processo locale non viene in alcuna misura modificato.

2. Il siero di sangue di convalescente non possiede proprietà battericide verso lo streptococco, ma ne diminuisce la virulenza.

Il siero di sangue di erisipelatoso ha potere agglutinante verso uno streptococco isolato da un malato d'erisipela; tale potere è più limitato e variabile verso uno streptococco ottenuto da un' angina.

3. Lo streptococco venne isolato dal sangue quattro volte su 15 casi (26.6 %); dall' urina quando vi esisteva albuminuria, dal contenuto delle vescicole una sola volta ed essendo quello torbido: albuminuria fu trovata nel 33.3 % dei casi.

4. Il siero di sangue normale, il siero fisiologico non esercitano alcuna influenza sul decorso d' una erisipela; il siero di sangue ricavato dallo stesso infermo a cui viene poscia iniettato, riscaldato a 55°, nelle nostre esperienze si è comportato nei suoi effetti sullo stato generale degli ammalati come il siero di convalescente.

Ottobre 1904.

LETTERATURA.

LENHARTZ. *Die septischen Erkrankungen.* (Trattato del NOTHNAGEL). 1903.

LEYDEN. *Die Behandlung des Scharlachs mit Reconvalescentenserum.* (Deut. Archiv f. klin. Medicin, 1902, 73 Band).

HUBER und BLUMEHTHAL. Berliner klin. Woch., 1897.

SCHOLTZ. *Die Serumbehandlung des Scharlachs.* Fortschritte der Medicin, 1903, t. XXI, n. 11.

WALGER. *Beitrag z. Behand. d. Abdominaltyphus,* etc. Centralblatt f. inn. Medicin, n. 37, p. 941, 1898; id. n. 7, 1902.

WEISBECKER. Zeitschrift f. klin. Med., Bd. XXX, Heft 3-4. Bd. XXXII, Heft 1-2.

POLLAK. *Ueber die Behand. d. Typhus ab. mit Blutserum,* etc. Centralblatt f. inn. Med., 1897, p. 492.

NEISSER. Deut. med. Wochen., 1892, 593.

SILVA. Gazzetta medica di Pavia, 1892.

BOZZOLO. Giornale Accad. Med. Torino, 1892.

MARAGLIANO. Gazzetta Ospedali, 1893.

ROGER. *Propriétés bactéric. d. sérum p. l. strept. de l'érisipèle.* Bulletin méd., 1890, n. 87, p. 966.

ROGER. *Modifications d. sérum à la suite de l'érisipèle.* Compt. rend. de la Soc. Biologie, 1890, n. 31.

ROGER. *Sérum d. animaux prédisposés.* Sem. méd. 1892, n. 39.

STERN. *Ueb. einige Beziehung. zwisch. mensch. Blutser. und. pathog. Bakterien.* Centralblatt f. Bakteriolog., XV B., p. 335.

NEUFELD. *Treten in menslich. Blute nach übert. Strept. Krank. Antikorp. auf?* Deut. med. Woch., 1897, n. 11.

MOSER und PIRQUET. *Zur Agglutination der Streptokokken.* Centralbl. f. Bakteriol. (Originale), 1904, n. 6-7.

MEYER. *Die Agglutinat. von Streptokokken.* Deut. med. Woch., 1902, IX.

DETOT. C. R. S. Biologie. Paris, 1904 — DOPTER, id.

KRAUSE. *Einige bakteriolog. Untersuch. b. Erysipel.* Central. f. Bakteriol. (Originali), 1904, n. 6

PETRUSCHKY. Zeitschrift f. Hygiene, 1894.

PFUHL. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. XII.

JEZ. *Ueber die Behand. d. Erysipels mit Serum,* etc. Wien. med. Woch., 1901, n. 35.

TCHISTOVITCH. *Contrib. à l'étude de la pathog. de la crise dans la pneum. fibrin.* Annal. Instit. Pasteur, n. 5, 1904.

BABES. *Die Behand. d. Erysip. mit antidipth. Serum.* Spitalul, 1904, n. 5-6.

III.

R. Clinica medica della Università di Roma
diretta dal prof. Guido Baccelli.

Sulla vitalità dei globuli bianchi del sangue

Nuovi metodi di studio - Prime ricerche
Deduzioni in merito alla ipo- ed alla iperleucocitosi nelle infezioni

per il dott. GOFFREDO MARI, assistente.

(Continuazione, vedi fascicolo n. 6).

Germi morti. — Le esperienze coi germi morti furono limitate agli stafilococchi ed al tifo.

Questi germi furono raccolti dal filtro dopo la preparazione dei filtrati, emulsionati ed uccisi infine col calore.

L'emulsione degli stafilococchi constava di tre patine (tolte da tubetti di agar-cultura) in cmc. 5 di soluzione all'1 % di ossalato di sodio; e restò esposta per un'ora alla temperatura di circa 80°.

Con ciò, oltre l'uccisione dei germi, provata dalle culture di controllo rimaste sterili, si ottenne anche la distruzione di qualunque residuo di leucocidina dai germi segregata, essendo noto che questa già a 50° viene distrutta in 20 minuti ed a 58° in soli 10.

Cmc. 0. 25 della detta emulsione, diluiti con altri cmc. 0. 25 di soluzione ossalato-sodica, indi uniti a cmc. 0. 50 di sangue puro, dettero i seguenti risultati:

TABELLA N. 61. — *Emulsione di stafilococco morto, cmc. 0.35.* (E).

	9 giugno ore 11 a. e 5½ p.	10 giugno ore 5 p.
	Temperatura del termostato	
	37, 37.2	37
	Dopo ore 6½	Dopo 30 ore
Scolorati	95	99
Colorati.	18	41
	15 %	29 %
	Controllo al N. 11.	

In una seconda esperienza la quantità dell'emulsione fu diminuita e portata a soli cmc. 0. 10.

TABELLA N. 62. — *Stafilococco morto, cmc. 0.10.* (E).

	11 giugno ore 11½ a. e 6 p. Temperatura del termostato 36
	Dopo ore 6½
Scolorati.	104
Colorati	12
	10 %

In ambo le tabelle la mortalità è bassa, rispettivamente del 15 e del 10 % dopo 6 ore e ½ di contatto; essa è certo molto inferiore a quella ottenuta con la leucocidina.

Di più nei tubetti contenenti il sangue con i cocchi morti, a differenza di quanto risultava operando col filtrato degli stafilococchi vivi, non comparve traccia alcuna di emolisi.

Finalmente nei preparati microscopici, sebbene si scorgessero, colorandoli a secco, dei leucociti pieni di cocchi ed alcuni anche con leggera vacuolizzazione, pure, osservandoli a fresco dopo le prime sei, sette ore, non era constatabile alcun detrito, nè apparivano i gravi segni di disfacimento che mostravano i globuli bianchi trattati con la leucocidina.

Adunque il potere venefico di quest'ultima è evidentemente assai maggiore e più pronto di quello delle sostanze derivanti dalla disgregazione dei cocchi che l'avevano prodotta.

Pel germe del tifo, nelle esperienze a cui si riferiscono le tabelle n. 63 e 64, l'emulsione seguì nella soluzione fisiologica di cloruro di sodio a 0. 85 % ed in proporzione di una, due patine in circa 5 cmc.; i bacilli vennero uccisi mediante bollitura per mezz'ora a bagnomaria.

Di queste emulsioni furono adoperate quantità invero troppo tenui; per un primo esperimento (tab. 63) cmc. 0. 10 e per un secondo (tab. 64) cmc. 0. 05.

Tabella N. 63. — *Emulsione di bac. tifico morto, cmc. 0. 10.*

	18 aprile ore 4½ p.	19 aprile ..	20 aprile ..
	Temperatura del termostato		
	33	33	32
		Dopo 24 ore	Dopo 48 ore
Scolorati . . .	..	77	57
Incerti	..	1	8
Colorati	..	40	45
	..	34 %	48 %

Tabella N. 64. — *Bacillo tifico morto, cmc. 0. 05.*

	20 maggio ore 5 p.	21 maggio ..
	Temperatura del termostato	
	35.5	36.5, 36.8
	Dopo 24 ore	
Scolorati	..	134
Incerti	..	11
Colorati	..	47
		30 %

Nella esperienza che segue vennero sospese quattro patine in circa cmc. 5 della soluzione di ossalato di sodio, di guisa che ne risultò una emulsione assai densa di bacilli che furono uccisi col calore a 80°, analogamente a quanto si era praticato per lo stafilococco.

Questa emulsione aggiunta in parti eguali al sangue, dette i risultati riprodotti nella tabella n. 65.

TABELLA N. 65. — *Bac. tifico morto, cmc. 0. 50.* (D).

	15 giugno ore 11½ a. e 5 p.	17 giugno ore 11½ a.
	Temperatura del termostato	
	36.5, 37.5	36.2
	Dopo ore 6	Dopo ore 24
Scolorati	40	54
Colorati.	22	62
	35 %	53 %
	Controllo al N. 14.	

Nella tabella 66 l'emulsione adoperata era di una patina in circa 6 cmc. della soluzione all'1 °/₀ di oss. di sodio.

TABELLA N. 66. — *Bac. tifico morto, cmc. 0. 50.* (D).

	21 dicembre ore 5 p.	22 dicembre ..	23 dicembre ..
	Temperatura del termostato		
	34.5	33	..
		Dopo ore 24	
Scolorati . . .	..	80	..
Colorati	..	45	..
		36 %	

Da ultimo fu eseguita un'esperienza di raffronto fra l'azione dei bacilli morti e quella dei bacilli vivi nel modo qui sotto indicato.

Una cultura di tifo datante da 48 ore fu emulsionata in circa cmc. 5 della solita soluzione di ossalato di sodio. Da questa emulsione, quando ancora i bacilli eran vivi, furono prelevati cmc. 0. 10 ed aggiunti ad altri cmc. 0. 40 della semplice soluzione di ossalato ed a cmc. 0. 50 di sangue (tab. 68). Il resto dell'emulsione, dopo esposta per oltre 3/4 d'ora ad una

temperatura da 70° ad 80°, allo scopo di uccidere i germi, fu provata sul sangue mescolandovela a parti eguali cmc. 0.50 : 0.50 (tab. 67).

Tabella N. 67. — *Bac. tifo morto.*

	23 dicembre ore 4½ p.	24 dicembre ..
	Temperatura del termostato	
	35.5	34
		Dopo 24 ore
Scolorati	..	78
Colorati.	..	55
		41 %

Tabella N. 68. — *Bac. tifo vivo di raffronto.*

	23 dicembre ore 3½ p.	24 dicembre ..
	Temperatura del termostato	
	33.5	34
		Dopo 24 ore
Scolorati	..	91
Colorati.	..	134
		59 %

Le cifre risultanti dalle tabelle fanno vedere, — quanto del resto emerge anche dalle esperienze che precedono — che i microbi vivi, nonostante la assai minor moltitudine che ne fu aggiunta al sangue, esplicano in confronto dei germi morti un'azione leucocidica evidentemente più intensa, contuttoche nel nostro caso la cultura adoperata non fosse molto virulenta.

Nei preparati a secco, colorati i bacilli tifici aggiunti morti al sangue, a differenza di quelli viventi, assumevano assai male la tinta, per guisa che il più delle volte riesciva difficile scorgerli nell'interno dei globuli bianchi.

Una comparazione tra la veneficità — pei leucociti — delle due diverse specie di germi morti, lo stafilococco ed il tifo, è resa difficile dalle condizioni diverse degli esperimenti. Sembrerebbe tuttavia che l'azione nociva dei bacilli morti del tifo prevalasse su quella degli stafilococchi morti.

Comunque queste indagini, dovute interrompere intempestivamente, verranno riprese a miglior epoca.

III.

Conclusioni e deduzioni.

Dopo le prove fornitene nel presente lavoro, niun dubbio crediamo debba esistere sull'attendibilità dei metodi da noi proposti e di cui, se il primo può ritenersi grossolano, il secondo è certamente molto delicato ed esatto. Esso ha base nei fatti qui in breve riassunti.

Quando si conservano in condizioni propizie, e sopratutto in modo da

non permettere la coagulazione, i globuli bianchi si mantengono a lungo in vita nel sangue estratto dai vasi. E venendo poi gradualmente a morte, non soggiacciono ad una disgregazione immediata come nel sangue circolante, ma anche dopo che ogni vitalità è spenta, conservano per qualche tempo la forma.

La mercè di questo fatto, oltre l'indagarne la durata della vita, si rende possibile calcolare a mezzo di conte proporzionali fra i morti ed i viventi, il numero dei globuli bianchi che man mano periscono in vari periodi di tempo.

Indice rivelatore dello stato di vita o di morte delle singole cellule è il bleu di metilene, che colora rapidamente e intensamente i nuclei delle cellule spente, mentre lascia totalmente scolorate quelle ancora vitali.

Con tal metodo si è constatato che entro i vasi di regola non esistono leucociti morti e che la loro mortalità fuori dell'organismo, nel sangue non coagulato e conservato a temperatura di circa 37 C, è valutabile nella cifra approssimativa del 20 °/₀ ogni 24 ore; le cellule più resistenti possono, nelle condizioni suddette, durare in vita oltre una settimana.

Ma i globuli bianchi mostrano di possedere una grande sensibilità alle temperature. Pari mantenendo le rimanenti condizioni di conservazione, a temperature relativamente basse essi resistono a lungo, anzi si mantengono in vita anche se esposti per più ore a 0°; mal sopportano al contrario le temperature che varcano i 37 C Queste non solo ne accelerano la morte, ma ne facilitano anche il disgregamento; il che dà un indizio della notevole distruzione dei leucociti che deve avvenire nell'organismo nei processi febbrili già pel solo fatto dell'elevazione della temperatura.

Le susseguenti nostre ricerche pongono in evidenza la grande pratica utilità del metodo per lo studio del comportamento dei leucociti a contatto di svariate sostanze — medicamenti, veleni cellulari, prodotti di ricambio, ecc. — le quali tutte isolate od in varia combinazione fra loro, offrono smisurata materia all'investigazione scientifica. Massimamente interessanti sono poi le indagini coi germi patogeni e coi loro prodotti tossici.

Dai primi esperimenti al riguardo, è risultato che nè la tossina tetanica, nè la difterica mostrano neppure l'indizio di un'azione leucocidica. Ben altra invece è l'azione dei microorganismi viventi: i globuli bianchi che hanno inglobato microbi, periscono più rapidamente degli altri. Se pertanto i fagociti ghermiscono i batteri, questi alla lor volta non restano passivi di fronte agli aggressori; ma infliggono ai leucociti danni or maggiori or minori a seconda della loro diversa specie ed a seconda anche del grado di loro virulenza.

I leucociti adunque restano assai di frequente succombenti nella lotta

coi microbi infettivi; è tuttavia difficile negare decisamente ad essi ogni e qualsiasi partecipazione alla difesa dell'organismo. Senza entrare nel meccanesimo con cui assolvono un tale compito, ci sembra in ogni caso che l'intento da parte loro non si raggiunge sempre d'un tratto; ma più e più schiere di fagociti dovranno succedersi l'una all'altra prima che il nemico venga completamente debellato.

Ora è da chiedersi, in qual modo il germe danneggia la cellula? — È fuor di dubbio che dei batteri, come, per esempio, lo stafilococco, producono sostanze direttamente venefiche pei leucociti (leucocidine); in altri però, che pur mostrano un energico potere distruttivo sui medesimi, come ad es. il tifo, la produzione di sostanze leucocidiche non potè essere dimostrata.

Ma considerando appunto il tifo, se si esclude omai che esso segreghi attivamente delle tossine, si ammette peraltro che contenga nel suo corpo un veleno analogo a quello del colera, una tossina intracellulare, un'endotossina, la quale si rende libera soltanto alla morte del germe. — Essa nell'organismo dell'animale infetto diviene libera mercè la batteriolisi specifica effettuata dagli anticorpi del siero. Ma oltre la batteriolisi specifica ve ne ha una non specifica, in cui le endotossine contenute nel corpo dei bacilli, vengono messe in libertà per processi autolitici. Ed infatti Conradi per primo ottenne l'endotossina nel filtrato di emulsioni di tifo.

I varî nostri filtrati di emulsione di bacilli tifici, essendo stati preparati in modo molto simile a quelli del Conradi, contenevano anch'essi — è ragionevole presumerlo — endotossina attiva.

Questi filtrati tuttavia si mostrarono innocui verso i leucociti, onde conviene dedurne che la endotossina tifica non ha proprietà leucocidiche.

Altre ricerche mostrano che i corpi morti del bacillo tifico — come quelli dello stafilococco, — posti a contatto dei leucociti, ne aumentano la mortalità. Dobbiamo dunque ammettere che nel corpo dei bacilli sono contenute altre sostanze dannose ai leucociti, le quali non attraversano il filtro.

Data la moltitudine dei corpi batterici che i singoli fagociti sogliono inglobare, la quantità di queste sostanze, che entra in azione contro uno stesso elemento cellulare, dev'essere considerevole. Probabilmente esse non sono che i comuni componenti proteici dei corpi bacillari e non ci sembra si possa pensare a tossine specifiche leucocidiche, anche perchè le temperature fino ad 80° C., cui vennero sottoposti i batteri per la sterilizzazione, sogliono in genere rendere inattive le tossine. — La questione verrà meglio chiarita da ulteriori esperienze.

Interessa intanto rilevare, in base ai risultati concordi di tutte le nostre indagini, che i germi vivi esplicano sui leucociti un'azione ben più energica

che non i loro corpi morti e tanto più energica quanto maggiore ne è la virulenza, ciò che fa pensare ad un'azione diretta dei batteri a danno dei globuli bianchi, riferibile verisimilmente all'attività vitale di essi, anche astraendo dal concorso delle tossine.

In armonia al concetto di un'azione distruttiva diretta dei batteri sui globuli bianchi stanno, a nostro vedere, i risultati delle infezioni sperimentali e lo studio delle setticemie.

Rieder, Werigo, Achard e Loeper ed altri sperimentatori hanno constatato che l'inoculazione di microbi i più vari nelle vene di un animale ha, per conseguenza immediata una leucopenia, che si effettua a detrimento dei polinucleari. Alla leucopenia suole subentrare, in breve, una leucocitosi, ma non costantemente; quando il germe iniettato è molto virulento la leucocitosi non si produce (Tchistowitch, Williamson).

In base alla teoria della chemiotassi si ritiene dai più che l'ipoleucocitosi iniziale in queste infezioni sia solo apparente, dovuta cioè non a reale diminuzione dei leucociti; ma a modificata ripartizione dei medesimi, che, per effetto di una specie di repulsione, si rifugierebbero negli organi profondi (milza, fegato, polmoni), diminuendo nel sangue periferico. — Successivamente dai capillari profondi i leucociti migrerebbero, secondo Schultze, nei capillari superficiali, onde iperleucocitosi, la quale però da altri è più giustamente riferita ad una maggior produzione di leucociti da parte degli organi ematopoietici eccitati.

Ma non tutti convengono nell'idea della repulsione e vi è chi (Löwit) riferisce l'ipoleucocitosi a distruzione dei leucociti e particolarmente dei leucociti polinucleari.

La prova diretta fornita dalle nostre indagini, di una notevole azione leucocidica dei germi infettivi è tutta in favore del concetto che la leucopenia nelle infezioni sia infatti dovuta alla distruzione dei globuli bianchi per opera dei batteri.

Ove questi sian vinti dalle forze di difesa dell'organismo ed asportati dal torrente circolatorio, alla leucopenia succede la iperleucocitosi reattiva; quando invece i germi, sia per la loro moltitudine, sia per la loro virulenza, resistono alla difesa opposta dall'ospite, allora permangono in circolo, vi si moltiplicano, proseguono a distruggere sempre nuovi globuli bianchi e la leucopenia si fa duratura.

Analogamente a quanto accade nelle infezioni sperimentali, anche nelle malattie infettive umane si verificherebbe una ipoleucocitosi iniziale passeggera, che nel più dei casi sfugge all'osservazione. Certo è in ogni modo che nelle infezioni gravi, nelle vere setticemie di prognosi quasi sempre infausta, in cui fu constatato circolare costantemente nel sangue molti germi infettivi, si ebbe ad osservare ipoleucocitosi.

Parecchi casi di questa specie, cioè di setticemie accompagnate ad ipoleucocitosi, son citati fra gli altri da Arneth, il quale, in base ai suoi studi sulle alterazioni che subisce il quadro ematologico dei neutrofili nelle malaltie infettive, pone l'ipotesi: le batteriemia dà leucopenia, la tossiemia provoca iperleucocitosi.

Siffatta ipotesi ha del vero; ma solo in parte; certo è inesatto credere come fa l'Arneth, che solo occasionalmente possa darsi una batteriemia con iperleucocitosi e che nella difterite e nella polmonite si abbia per lo più a che fare soltanto con un'azione tossica.

Oggidì non è più lecito ritenere come eccezionale la presenza di microbi patogeni nel sangue; una tecnica batteriologica più perfezionata ha rivelato che non è infrequente rinvenirveli nel corso delle infezioni. E per limitarci ad un solo esempio, il Prochaska nella Clinica di Eichhorst, ha mostrato che nella polmonite fibrinosa i pneumococchi si rinvengono senza eccezione in circolo purchè si usino per la semina quantità sufficienti di sangue (circa 10 cmc.). Ora appunto la pneumonite è una di quelle malattie che suol andare unita a notevole iperleucocitosi.

Adunque la batteriemia è ben lungi dall'avere per conseguenza necessaria e costante la leucopenia.

E ben si comprende del resto che nel decorso di una malattia infettiva batteri possono penetrare ad ogni momento nel torrente circolatorio; vi si possono quindi rinvenire tanto più facilmente quanto maggiore è la quantità di sangue che si semina nel terreno di cultura.

Perchè i batteri penetrati in circolo producano con la grande distruzione dei globuli bianchi una sensibile leucopenia v'ha bisogno del concorso di varii fattori: anzitutto la specie del germe, la sua capacità leucocidica, il grado di sua virulenza, la moltitudine delle unità che ha invaso il sangue, ed infine la recettività dell'ospite in rapporto ai maggiori o minori poteri di difesa di cui dispone nel suo siero o nei suoi globuli. Solo allorchè le condizioni son tali da permettere ai germi un facile sviluppo essi prevarranno nella lotta contro i leucociti, che hanno il compito di eliminarli dal circolo, e solo allora condurranno a rapida ed estesa distruzione di questi, cioè a leucopenia.

Pertanto se non può in via generale affermarsi essere la batteriemia causa di ipoleucocitosi, deve nondimeno ritenersi che, ove la ipoleucocitosi di una certa durata non dipenda da condizioni morbose degli organi ematopoietici, essa sia indice di batteriemia spesso grave.

Quante ipotesi non furon tratte in campo per spiegare la leucopenia nell'infezione tifoide? L'ineguale ripartizione dei globuli bianchi nei diversi territorî vasali, la chemiotassi negativa, l'azione inibitrice o paralizzante che una supposta tossina tifica eserciterebbe sul midollo osseo o su altri

organi ematopoietici, ecc. ecc. Ma se tutte queste ipotesi potevano apparire giustificate fino a poco fa, quando ancora la setticemia nel tifo era passata inavvertita, non hanno più ragione d'essere ora che ben noti sperimentatori quali Castellani, Schottmüller, ecc., hanno dimostrato la presenza quasi costante ed altri poi (Courmont, Busquet) sempre costante del bacillo di Eberth nel sangue dei tifosi.

E dacchè le nostre indagini in vitro hanno messo in evidenza quanto grande sia l'azione distruttiva di questo germe sui leucociti, sembra a noi non si possa più dubitare che la leucopenia in questa infezione sia legata alla presenza del bacillo nel sangue.

Il comportamento di questo germe nell'organismo è forse tale, che mentre provoca una grande disgregazione dei leucociti (favorito verisimilmente in quest'opera dalle temperature costantemente alte), non dà luogo che ad una produzione assai scarsa o nulla di sostanze atte a stimolare gli organi ematopoietici a maggiore produzione di cellule bianche.

La seconda parte dell' ipotesi di Arneth, vuole che l' iperleucocitosi sia opera soprattutto dei veleni batterici diffusi nel sangue. Ma è l'azione attribuita a codesti veleni in ogni caso immediata, diretta?

È certo razionale ritenere che le leucotossine esercitino un'azione diretta sui tessuti ematopoietici, azione che, in modica misura, si risolve in uno stimolo pei medesimi.

Ma all'infuori delle leucocidine vi sono altre tossine d'origine batterica (tossina difterica, ecc.) che in vitro si mostrano affatto inoffensive verso i globuli bianchi del sangue, mentre iniettate in circolo, per affermazione concorde di varî sperimentatori, danno alterazioni nel quadro ematologico ed iperleucocitosi.

Si deve adunque credere ad un comportamento diverso dentro i vasi e, nonostante il resultato negativo in vitro, ammettere che queste tossine esplichino un'azione sugli elementi figurati del sangue e sugli organi ematopoietici?

Nessun bisogno vediamo, per chiarire nei cennati casi il fenomeno della iperleucocitosi, di deviare le tossine, — aventi affinità specifica verso dati tessuti, — dalla loro mèta per dirigerle a danno dei globuli bianchi od a stimolo degli organi ematopoietici.

Lasciando che — conforme alla teoria di Ehrlich — le tossine, penetrate nell'organismo, vadano coi loro gruppi aptofori a collegarsi con quei tessuti, le cui cellule hanno i ricettori corrispondenti, volgiamoci piuttosto a considerare i prodotti di dissoluzione degli elementi lesi dal veleno.

L'azione che codesti prodotti di dissoluzione degli elementi danneggiati dalle tossine esercitano sugli altri elementi cellulari ancor integri del-

l'organismo costituisce un fattore finora poco o nulla valutato nella interpretazione dei fenomeni clinici, perchè l'attenzione era rivolta soprattutto ai veleni batterici.

A cominciare dal Pellacani potremmo citare una lunga serie di autori italiani e stranieri, che fecero oggetto dei loro studi l'azione degli estratti organici iniettati ad animali viventi, e le alterazioni che inducono nei tessuti. — Ne è risultato che, sebbene ottenuti da animali sani, tali estratti agiscono come veleni e provocano in genere negli elementi cellulari dei diversi organi dapprima fenomeni irritativi, che vengono sostituiti più tardi da fenomeni necrobiotici.

Buchner ha poi veduto che certi principî risultanti dalla distruzione dei tessuti o dalla trasformazione di albumine godono di proprietà chemiotattiche, e di egual proprietà godono le albumine stesse e gli estratti organici.

Questi fatti ci menano a credere che fattori diretti della iperleucocitosi susseguente alla diffusione delle tossine batteriche nell'organismo, sieno appunto i prodotti di disassimilazione e di disgregazione degli elementi offesi. — La iperleucocitosi è per noi conseguenza immediata dello stimolo che essi portano sugli organi ematopoietici, stimolo che è in rapporto teleologico col compito funzionale dei leucociti di allontanare dai tessuti i detriti delle cellule danneggiate.

Noi riassumiamo adunque le nostre idee nelle seguenti proposizioni: Nelle malattie infettive la iperleucocitosi è provocata prevalentemente dai prodotti di dissoluzione degli elementi cellulari offesi e necrotizzati; la ipoleucocitosi è opera dell'azione leucocidica diretta dei batteri ed è indice di batteriemia grave.

Su questi e su argomenti affini di non minore interesse ci proponiamo di ritornare con la scorta di più numerose ricerche.

Esprimiamo intanto la fiducia che le nuove vie da noi aperte allo studio di questi elementi cellulari, cui eminenti autori assegnano una posizione addirittura onnipotente fra gli organismi elementari del corpo, sien feconde di nuovi ed importanti frutti alla patologia delle infezioni, alla dottrina dell'immunità, ed, abbiamo motivo di crederlo, anche all'investigazione clinica.

*
* *

Al venerato maestro prof. Baccelli, che tanto benevolo interesse ha accordato alle nostre ricerche, ci sia lecito esprimere le nostre più vive grazie.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(52)

Anno XII. Roma, agosto 1905 Vol. XII-M. (fasc. 8).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Scuola di Neuropatologia della R. Università di Roma
diretta dal prof. G. Mingazzini

Contributo clinico ed anatomico allo studio dei tumori del ponte

per il dott. GIOVANNI BIANCONE.

I casi di tumore del ponte pubblicati finora sono numerosi e si trovano per la massima parte raccolti nelle memorie di Couty, di Moeli e Marinesco, di Van Oodt e di Schlesinger. Negli ultimi anni ne hanno poi pubblicati dei casi Mayer, Bischoff, Einlayson, Jolly, Long, Link, Gee a. Tooth, Seiler ed altri. In essi uno studio comparativo fra il quadro clinico ed il reperto microscopico riesce sempre interessante allo scopo di rendersi esatta spiegazione di ogni sintoma.

Questa ragione, ed il desiderio di aggiungere nuovo materiale a quello già raccolto mi hanno indotto a pubblicare il caso seguente, che riesce interessante anche per il complesso quadro morboso presentato in vita dal paziente.

Storia clinica. — C... G... di anni 31, bracciante. La madre è morta all'età di 50 anni; negli ultimi cinque anni di vita andò soggetta a dolori artritici. Il padre è vivente e sano. Il paziente ha avuto tre fratelli di cui il primo morì per convulsioni e gli altri due di mal di cuore. Ha tre sorelle viventi e sane. Cinque anni or sono ammalò di una broncopolmonite che si ripetè un anno fa (nel marzo 1897). Non fu mai contagiato da malattie veneree o sifilitiche: non è alcoolista nè fumatore. Prese moglie a 21 anno, e da essa ottenne solo due figli che godono ottima salute; nessun aborto.

Circa la presente malattia il paziente racconta che verso la metà di decembre 1897, qualche giorno dopo aver provato una forte paura si accorse di una certa difficoltà nella deglutizione, difficoltà che nei giorni successivi andò accentuandosi fino ad aversi talora rigurgito dalle fosse nasali. Ben presto si aggiunse fiera cefalea diffusa a tutta la testa, che continuava indistintamente giorno e notte, ed era a carattere talora pulsante, tale altra oppressivo; e quasi nello stesso tempo la voce acquistò un timbro un po' nasale. Questi disturbi divennero sempre più intensi, per cui dovette tralasciare di accudire ai suoi lavori. Dopo qualche giorno si aggiunse nistagmo e una scialorrea così abbondante che la notte il paziente riempiva un vaso intero di saliva; allo svegliarsi anche dopo breve sonno tutta la bocca ne era piena, e durante la giornata gli seguitava a colare dagli angoli boccali. Gli furono prescritti dei colluttori per la scialorrea, delle cartine di antipirina per la cefalea; ma tutto fu inutile. Verso i primi di gennaio 1898 si aggiunsero delle vertigini che lo molestavano continuamente anche stando in letto e ad occhi chiusi. La deambulazione divenne barcollante, oscillante come quella di un ubbriaco.

Dall'inizio della sua malattia l'infermo ha notato inoltre ronzio all'orecchio destro e una debolezza generale; ma giammai spiccata paresi.

Questi disturbi sono continuati inalterati fino al presente, per cui venne ricoverato nell'Ospedale di S. Spirito, dove episodicamente presentò anche ritenzione di orina, e una sola volta vomito.

Esame obbiettivo del 14 *febbraio* 1898.— I globi oculari allo stato di riposo presentano un leggiero grado di strabismo convergente essendo alquanto ruotati verso la linea mediana, e sono animati da continui movimenti nistagmiformi orizzontali. All'esplorazione monoculare i movimenti dei globi oculari si compiono completamente in alto, in basso, e all'interno; in quelli di rotazione all'esterno si nota che l'infermo non riesce mai ad eseguirli completamente e nei tentativi che fa aumenta il nistagmo. La stessa limitazione dei movimenti all'esterno si osserva nella esplorazione binoculare. Il nistagmo diventa anche più evidente nel movimento di convergenza dei globi oculari.

Integri i movimenti del faciale superiore. Nell'atto di digrignare i denti la plica naso-labiale di sinistra si rende più profonda della destra e l'angolo sinistro della bocca è stirato verso l'esterno un poco più del destro: inutili riescono i tentativi dell'infermo di fischiare e di gonfiare le gote. Il velopendolo palatino, si solleva ugualmente bene d'ambo i lati. La lingua viene protrusa completamente, non è deviata nè tremula.

Ottimi i movimenti passivi ed attivi degli arti superiori, ed inferiori; però la forza muscolare a sinistra sembra alquanto più scarsa, che non a destra.

L'infermo prova difficoltà ad emettere l'orina, nel quale atto è obbligato a chiamare in soccorso tutti i muscoli delle pareti addominali. Quanto alla defecazione prevale la stitichezza.

I riflessi tendinei superiori sono molto più vivi a sinistra che non a destra. Vivacissimi d'ambo i lati i rotulei. A sinistra si ottiene talora un accenno al clono del piede. Vivaci i plantari, deboli i cremasterici. Mancano gli epigastrici e gli addominali. Le pupille di media grandezza, sensibilmente uguali, reagiscono prontamente alla luce ed all'accomodazione. Esiste il riflesso faringeo.

L'infermo si lagna di un continuo senso di confusione e ottundimento alla testa, e di tanto in tanto di dolore alla nuca, che si diffonde alla regione parieto-occipitale di sinistra e che talora rassomiglia a colpi di martello. Si lagna di forti vertigini; così gli sembra che la sala e tutti gli oggetti circostanti gli girino attorno; esse continuano anche ad occhi chiusi e sono più accentuate di notte.

Avverte dei formicolii nella metà sinistra del corpo, localizzati in ispecie al piede e a tutto l'arto superiore.

Leggermente dolorosa è la compressione dei nervi sopraorbitali nel loro punto di uscita, massime a destra. La percussione del cranio riesce alquanto dolorosa in ispecie a destra, in corrispondenza della regione frontale e della parte anteriore della regione temporo-parietale. La compressione degli altri tronchi nervosi non è dolorosa.

Le varie forme di sensibilità generale; tattile, dolorifica e termica sono apprezzate in modo meno evidente a sinistra che non a destra. La sensibilità alla faccia è ben conservata d'ambo i lati.

L'infermo riesce sufficientemente bene a ravvicinare fra loro le punte degli indici ad occhi chiusi, invece manifesta un'evidente incertezza nel toccare il ginocchio di un lato col calcagno dell'altro lato, ovvero nell'incrociare le gambe l'una sull'altra.

Normale il senso di posizione delle membra.

Visus ben conservato da ambo i lati. Normale la percezione dei colori.

Gli odori sono percepiti meglio a destra che a sinistra.

L'udito a destra è diminuito; l'orologio è inteso appena a 15 centimetri di distanza dal padiglione dell'orecchio. Il malato si lagna inoltre di un continuo ronzio ad ambedue le orecchie, prevalente a destra.

Le impressioni gustative sono percepite meglio a destra che a sinistra.

In posizione Romberg il malato oscilla e tende a cadere all'indietro. Nel camminare ad occhi aperti guarda per terra, divarica le gambe, non segue una linea retta, ma spezzata oscillando or qua or là; spesso incrocia un piede innanzi all'altro, e altre volte mostra tendenza a cadere verso destra. Le oscillazioni si fanno anche più manifeste nel girare sul proprio asse. Ad occhi chiusi i detti disturbi si accentuano; il paziente allora rallenta anche il passo, batte il calcagno e ogni tanto si ferma colle braccia allontanate dal tronco, come sentisse mancare l'equilibrio.

Esiste notevole difficoltà nella deglutizione, e spesso i cibi solidi o liquidi che siano, rigurgitano dalle fosse nasali. Abbondante salivazione non accompagnata da nessun segno di stomatite. La voce ha un timbro leggermente nasale e la parola è un po' indistinta specialmente nella pronunzia delle labiali (p, b, m, ecc.) le quali però sono pronunziate più chiaramente se si turano le narici.

Pulsazioni 84.

La quantità dell'orina oscilla intorno ai 1500 cc. nelle 24 ore; la reazione acida, il peso specifico di 1018; si nota l'abbondanza di fosfati e l'assenza di zucchero e di albumina.

14 *marzo* 1898. *Esame oftalmoscopico.* — Nistagmo oscillatorio, esiti di coroidite posteriore, stafiloma posteriore, papilla normale.

Molto limitati i movimenti di rotazione all'esterno dei globi oculari in ispecie nell'occhio di destra. Ma non esiste la paralisi associata dei muscoli oculari, e i movimenti di rotazione in alto, in basso e all'interno si compiono completamente tanto all'esplorazione mono- che binoculare.

Paralisi quasi completa del faciale inferiore destro, rimanendo integri i movimenti del faciale superiore.

La lingua solo con una certa difficoltà viene protrusa completamente, ed allora è tremula.

Negli arti superiori e inferiori di sinistra la forza muscolare è manifestamente diminuita, però essa è alquanto scarsa anche negli arti di destra.

Episodicamente ritenzione di orina.

Vivacissimi i rotulei d'ambo i lati: vivi pure i radiali. Le iridi reagiscono prontamente alla luce.

I disturbi disartrici si sono accentuati: le consonanti sono pronunziate indistintamente, sicchè le parole riescono quasi incomprensibili. Il timbro della

voce è squisitamente nasale. Il palato molle paretico: deglutizione difficile. Il riflesso faringeo abolito. Talora rigurgito delle fosse nasali. Ronzio agli orecchi. Senso di confusione alla testa.

Scialorrea persistente.

16 *marzo* 1898. *Esame laringoscopico.* — Poco mobile la corda vocale destra. La corda vocale sinistra si allontana nella inspirazione e si avvicina nella fonazione, ma con movimento a tratti, con una specie di *tremblement.* All' adduzione fonatoria sembra in piccola parte concorrervi anche la corda vocale destra. Discreta iperemia della glottide.

Nistagmo alquanto diminuito. Paralisi completa dell'abducente di destra, e incompleta del sinistro. Diplopia.

Paralisi completa del faciale inferiore destro e soltanto paresi di quello di sinistra: paresi del palato molle.

Evidente la emiparesi sinistra. La deambulazione non è più barcollante, da ubbriaco, come nei primi tempi; l'infermo tiene l'arto sinistro ruotato all'infuori e se lo trascina dietro ad ogni mutare di passo. Nel girare sul proprio asse l'infermo barcolla e cadrebbe, se non venisse sostenuto. Continua l'emissione involontaria di orina.

Stipsi ostinata.

Vivacissimi i rotulei, ma di più il sinistro, non clono del piede. Vivaci i riflessi profondi degli arti superiori da ambo i lati. Abolito il faringeo. L'infermo ad occhi chiusi solo dopo reiterati tentativi riesce a toccare il ginocchio col calcagno del piede opposto, a ravvicinare le punte degli indici estesi e a toccarsi coll'indice esteso la punta del naso, la fronte, ecc., e ad abbottonarsi. Questi movimenti ad occhi aperti si eseguono meglio, ma esiste sempre un certo grado d'incoordinazione.

Manifesto Romberg con tendenza a cadere all'indietro.

La salivazione è cessata, ma continuano la voce nasale, la difficoltà nella deglutizione e i disturbi della favella, la quale è diventata lenta, difficile, balbettante e talora del tutto inintelligibile.

Durante il sonno il malato ogni tanto si sveglia in preda a grande affanno ed ambascia.

Continua il formicolio agli arti di sinistra, che si è esteso agli arti di destra interessando talora anche la metà sinistra della faccia. Non cefalea, non vomito, ma persistente il senso di ottundimento intellettuale; così pure le vertigini sono diventate più accentuate.

La vista è molto diminuita: l'ammalato vede gli oggetti come avvolti da una nebbia: questa diminuzione è più accentuata all'occhio destro col quale è capace di contare le dita di una mano solo alla distanza di 10 cm. Il paziente non sopporta le impressioni luminose anche se sieno poco intense, per cui tiene quasi costantemente gli occhi bendati.

Continua il ronzio alle orecchie che diventa più intenso nel decubito laterale sinistro.

Polso 92.

27 *giugno* 1898. Allo stato di riposo l'occhio destro è deviato fortemente verso l'interno e tutti e due i globi oculari sono animati da movimenti nistagmiformi orizzontali. All'esplorazione mono- e binoculare il globo oculare sinistro non compie completamente il movimento di rotazione all'esterno rimanendovi sempre scoperto un triangolo di sclerotica; questo movimento all'esterno è completamente abolito nell'occhio destro, che non arriva ad oltrepassare la linea mediana. In detta esplorazione aumentano i movimenti nistagmiformi. Il faciale superiore integro. Nello stato di riposo poco accentuate le pliche nasolabiali, le quali nell'atto di digrignare i denti si rendono pure pochissimo evidenti, in ispecie la plica nasolabiale destra.

La lingua è incompletamente protrusa e presenta lievissimi tremori fibrillari. I movimenti del collo sono alquanto rigidi e provocano a sinistra una lieve dolorabilità.

Arti superiori. — Nella stazione eretta l'arto sinistro cade inerte lungo il tronco. I movimenti passivi offrono una lieve resistenza che aumenta nei movimenti estremi di flessione e di estensione. I movimenti attivi sono molto limitati; il paziente non riesce a sollevare che di poco l'arto dal piano del letto; la supinazione e la pronazione sono incomplete, così pure tutti gli altr imovimenti.

I movimenti passivi e attivi dell'arto superiore destro si compiono normalmente: però la forza muscolare è manifestamente diminuita.

Arti inferiori. — A carico dell'arto di destra si nota solo una diminuzione della forza muscolare.

Nella posizione orizzontale e allo stato di riposo il piede sinistro tende a ruotare verso l'esterno.

Le masse muscolari non diminuite di volume sono però più flaccide che a destra.

I movimenti passivi offrono una lieve resistenza; gli attivi, quantunque tutti possibili, sono limitati e si compiono con lentezza. Forza muscolare molto più scarsa che a destra.

L'infermo stando in letto, dalla posizione orizzontale non può passare nella eretta che con difficoltà e lentezza. E' possibile la stazione eretta sui due piedi ravvicinati, ma non su un piede solo, in ispecie se questo è il sinistro.

Manifesto Romberg.

La deambulazione si effettua a passi piccoli e lenti tenendo piegato il tronco sull'arto inferiore destro e trascinando l'arto sinistro, il cui piede si mantiene sempre deviato all'esterno, e senza che compia un movimento ad arco di cerchio.

Minzione e defecazione normali.

I riflessi profondi sono vivacissimi nell'arto superiore sinistro; vivacissimo pure il rotuleo di sinistra dal quale lato però non si provoca il clono del piede.

Dei profondi di destra alquanto vivo il rotuleo, e dei superiori è accennato il radiale.

Il plantare e il cremasterico deboli a sinistra, alquanto più vivi a destra. Gli addominali inferiori e gli epigastrici si provocano solo a destra. Abolito il faringeo. Le iridi reagiscono prontamente alla luce ed all'accomodazione.

L'ammalato accusa parestesie continue (formicolio) alla metà sinistra del corpo compresa la faccia, e che aumentano di notte: spesso ronzio d'intensità variabile.

Accusa senso di ottundimento e di confusione alla testa, ma non cefalea. La craniopercussione è più dolorosa a sinistra che a destra.

La sensibilità tattile, dolorifica e termica è diminuita a sinistra compresa la faccia, ma non vi partecipano le mucose.

Visus molto diminuito d'ambo i lati e di più a destra. Diplopia.

All'esame oftalmoscopico si constata sempre l'assenza della papilla da stasi. Udito diminuito d'ambo i lati, ma di più a destra.

Il gusto e l'odorato non mostrano alterazioni apprezzabili.

Continuano i disturbi della fonazione e della deglutizione. Scialorrea cessata.

Il palato molle si solleva poco nella fonazione.

22 *luglio* 1898. *Occhio destro.* Manifestamente deviato all' interno; riesce del tutto impossibile la rotazione all'esterno. Tutti gli altri movimenti sono eseguiti abbastanza bene, e nell'atto di compierli si svolgono delle ampie scosse nistagmiformi orizzontali.

Occhio sinistro. — La rotazione all'esterno si compie incompletamente.

Nulla di notevole a carico degli altri movimenti la cui esecuzione però determina lo sviluppo delle solite scosse nistagmiformi.

Nei movimenti binoculari si notano gli stessi fatti.

La lingua è protrusa con difficoltà e incompletamente.

Esiste notevole rigidità della nuca; l'infermo non può piegare la testa in avanti, ed i tentativi per eseguire detto movimento producono dolore.

Emiplegia sinistra; lievissima emiparesi destra. Paresi di ambedue i facciali inferiori più accentuata a destra.

All'esplorazione elettrica si ha d'ambo i lati una lievissima diminuzione dell'eccitabilità faradica e galvanica del nervo, come pure dell'eccitabilità faradica dei muscoli da esso innervati. Al contrario l'eccitabilità galvanica diretta dei detti muscoli provoca delle contrazioni piuttosto torpide, ed inoltre la contrazione di chiusura anodica tende ad eguagliare la contrazione di chiusura catodica (reazione degenerativa parziale).

Vivaci i riflessi profondi, e di più a sinistra dove si provoca anche il clono del piede. Le pupille si contraggono alla luce ed alla accomodazione.

La compressione delle vertebre cervicali, del nervo sopraorbitale e del sottorbitale ai loro punti di uscita provoca dolore.

Esiste poi una notevole iperestesia diffusa in tutto il corpo; difatti basta abbracciare leggermente i polpacci, le coscie e le braccia al malato, perchè questi urli per il dolore, non ostante che non riesca dolorosa la compressione dei tronchi nervosi periferici.

L'infermo accusa forte cefalea irraggiantesi verso la nuca e ottundimento intellettuale; ad intervalli cade in un vero stato ansioso durante il quale emette dei gemiti e dei lamenti, e in mezzo alle lagrime invoca il soccorso dei medici e del personale di assistenza. Altre volte invece assume un contegno passivo e rimane per delle ore indifferente, apatico, abulico senza interessarsi a nulla di quanto lo circonda e trascurando la proprietà della persona, e di prendere i pasti abituali.

La voce nasale.

2 *agosto* 1898. — Da qualche giorno l'infermo ha presentato un notevole peggioramento. La deglutizione è diventata quasi del tutto impossibile; si ha continuo rigurgito dalle fosse nasali e sono aumentati i disturbi nella fonazione, l'ottundimento intellettuale, la cefalea e le vertigini.

L'infermo ad intervalli è assalito, e senza alcun motivo, da accessi di riso e di pianto infrenabili, e a volte da accessi di dispnea accompagnata da cianosi e da senso di soffocazione.

Polso frequente (120 pulsazioni al minuto).

Completa paralisi dell'*abducens* di destra e paresi dell'*abducens* sinistro.

Paresi di ambedue i facciali più accentuata a destra.

Invariata l'emiplegia sinistra e la lievissima emiparesi destra.

Riflessi tendinei più accentuati a sinistra che a destra.

Diminuito il formicolio agli arti di sinistra, ove il paziente avverte molesto senso di freddo.

8 *agosto* 1898. — Durante la sua degenza all'ospedale l'infermo è stato assoggettato ad una energica cura antisifilitica somministrandogli larghe dosi di KI e praticandogli delle iniezioni di calomelano, ma senza risultato, perchè il peggioramento si è andato sempre più accentuando.

Da tre giorni poi si è manifestata una febbre continua che ha raggiunto i 39.5, e tosse con rantoli diffusi ai due polmoni. La respirazione è diventata superficiale e frequentissima (80 respirazioni al minuto); gli accessi dispnoici con cianosi si son fatti molto più ravvicinati e gravi, il polso ha raggiunto le 150-180 pulsazioni al minuto e l'infermo muore dopo un coma della durata di più ore.

Autopsia (Prof. Mingazzini G.). — Asportata la calotta cranica, le cui pareti presentano uno spessore normale, si vede la dura madre tesa specialmente in corrispondenza della metà destra.

Il seno longitudinale superiore è ripieno di sangue disciolto.

Lo spazio subdurale contiene una discreta quantità di liquido tinto in rosso.

La pia lievemente edematosa si distacca facilmente dai giri cerebrali senza asportare straterelli di sostanza corticale. Nulla a carico delle arterie della base.

La parte ventrale del ponte si presenta turgida ed al tatto offre una resistenza maggiore del normale.

Praticando un taglio orizzontale attraverso gli emisferi cerebrali si trova la sostanza corticale asciutta, e assai punteggiata.

In un taglio frontale attraverso l'estremità anteriore del ponte si vede la parte mediana e ventrale della sua *pars piramidalis* occupata da una massa neoplasica della grandezza di due centesimi, di colorito rosso e dura al tatto.

In un taglio frontale attraverso la base del triangolo anteriore della fossa romboidale si vede nella parte ventrale sempre la stessa neoformazione, ma ridotta di volume e che infiltra ambedue le piramidi senza deformarle.

Edema, congestione e focolai disseminati di bronco polmonite nel polmone sinistro. Aderenze di antica data in corrispondenza della pleura del polmone destro, le quali impediscono di distaccarlo dalla pleura costale.

Tutti gli altri visceri sani.

Il tronco dell'encefalo venne indurito nel liquido di Müller e i rispettivi tagli furono colorati parte col metodo Weigert, parte col Weigert-Pall, e parte infine colla fucsina picrica.

Esame microscopico dei centri nervosi.— Il tumore comincia distalmente in corrispondenza dei tagli più prossimali del midollo allungato dove appare come una piccola massa omogenea limitata alla parte più ventrale del rafe e alla porzione ventromediale della piramide destra. Esso va gradatamente aumentando di volume, invade anche la piramide di sinistra e finisce collo assumere una configurazione piriforme con la grossa estremità verso destra, e la piccola verso sinistra (vedi fig. 1). Nei tagli a livello della porzione distale del ponte ambedue le piramidi sono completamente sostituite dal tumore il quale dorsalmente appare limitato dai due lemnisci mediali. Man mano che si procede più prossimalmente il tumore aumenta ed assume una forma sferica (vedi fig. 2[a]) e sembra come incastonato nello spessore delle fibre del ponte di cui occupa sempre la

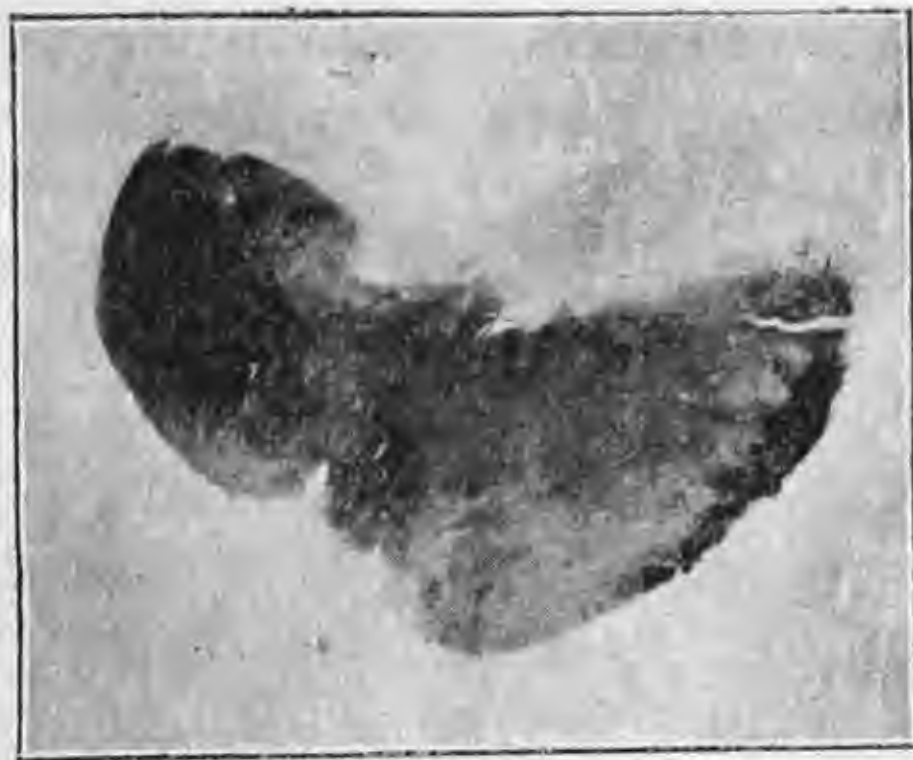
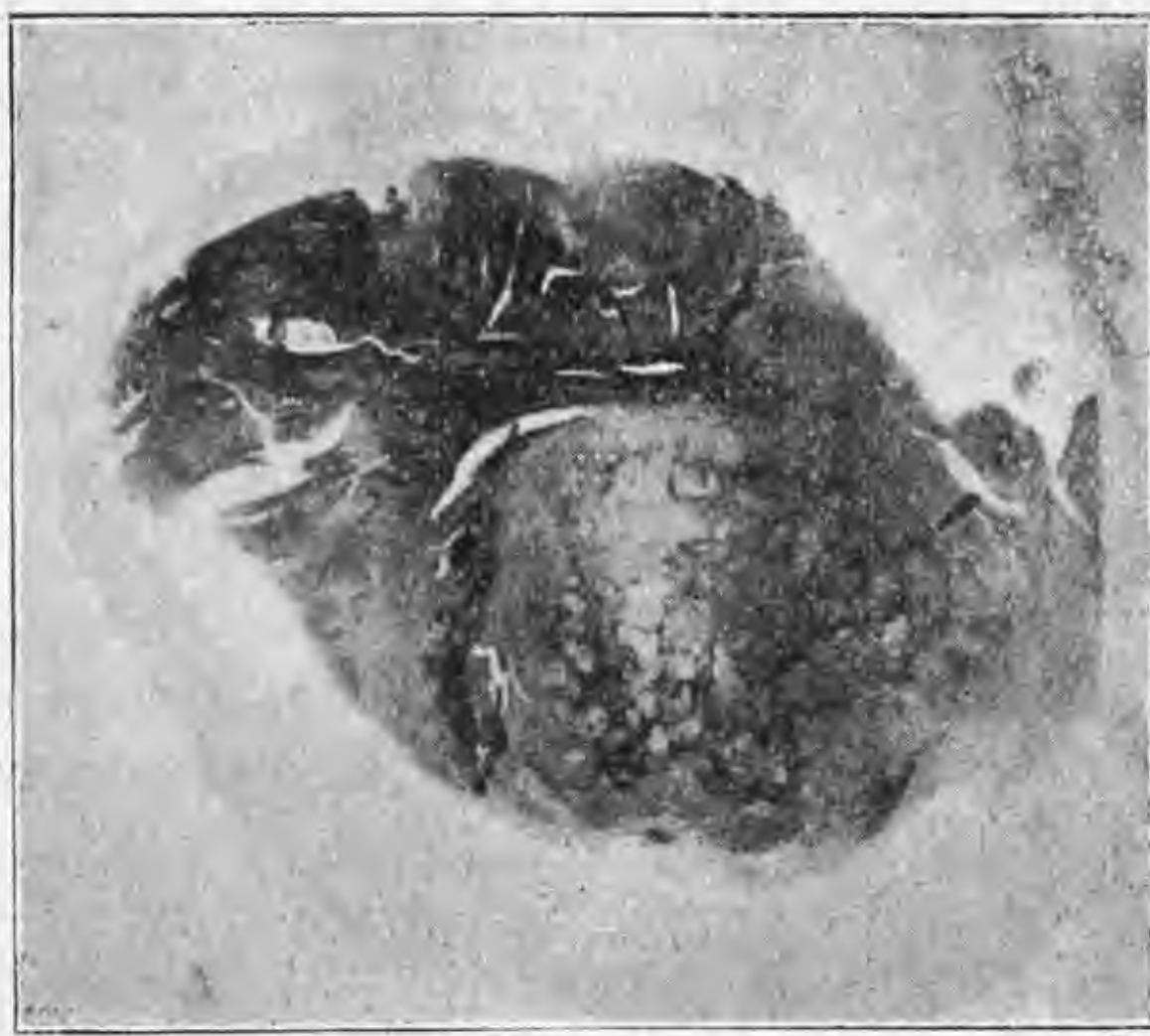



Fig. 1.

Fig. 2.

porzione ventromediale, oltrepassa dorsalmente lo *stratum profundum* delle sue fibre trasverse, infiltra i due lemnisci mediali ed in grado maggiore quello di destra.

L'estremità prossimale del tumore che è anche la più sviluppata cessa bruscamente nei tagli praticati immediatamente al di dietro delle eminenze bigemine posteriori.

E' notevole il fatto che il tumore in tutta la sua estensione non produce compressione notevole nè deformazione del tessuto nervoso, il quale sembra sostituito dalla massa neoplasica, nello spessore della quale si vedono ancora discretamente conservate parecchie fibre nervose in ispecie nella sua estremità distale.

Nei tagli trasversali del midollo allungato fatti al di sotto dell'inizio distale del tumore e al di sopra dell'incrociamento delle piramidi si constata una lievissima rarefazione delle fibre piramidali, forse alquanto più accentuata nella piramide di destra. La stessa lievissima rarefazione si constata nelle piramidi al di sotto del loro incrociamento, rarefazione però che cessa ben presto e che non lascia scorgere alcuna differenza fra i due lati. I nuclei del glossofaringeo, del vago, dell'accessorio del Willis, e dell'ipoglosso non presentano alterazioni di sorta; il simile si dica delle loro fibre radicolari.

Nei tagli del ponte si nota che ambedue le piramidi sono in parte sostituite dal tumore. — Il lemnisco mediale da ambo i lati appare sensibilmente rarefatto, e qua e là presenta degli spazi chiari in corrispondenza dei quali le fibre sono completamente riassorbite: le rimanenti fibre sono scolorate ed assottigliate. Il margine ventrale del medesimo è manifestamente coinvolto dal tessuto neoplasico. Le dette alterazioni sono più accentuate a destra.

Le fibre trasverse della *substantia reticularis* sono assottigliate d'ambo i lati e quelle che attraversano il lemnisco quasi del tutto scomparse.

Nessun'alterazione si nota nei nuclei dell'acustico; solo le fibre del *corpus trapezoides* appaiono scarse d'ambo i lati. Le cellule costituenti il nucleo del VII a sinistra sono alquanto più piccole del normale e a destra inoltre sono anche diminuite di numero. Le sue fibre radicolari all'infuori di una lieve rarefazione, non presentano atrofie vere e proprie nè degenerazioni.

Le cellule costituenti il nucleo del VI non presentano alterazioni di sorta, se si eccettui una lievissima diminuzione del loro volume. Al contrario le fibre radicolari del nervo nell'attraversare le piramidi sono coinvolte dalla massa neoplasica. Qua e là appaiono completamente riassorbite e quelle che rimangono sono pallide e varicose: alterazioni queste molto più accentuate a destra che a sinistra. I nuclei e le radici dell'oculomotorio son ben conservati d'ambo i lati.

Reperto microscopico del tumore. — Nei preparati fatti col metodo Pall con fucsina la colorazione della massa neoplasica è riuscita uniforme; i nuclei non si sono colorati, e solo in alcuni punti si riconosce che il tumore è costituito da un intreccio di fibrille fra le quali si vedono piccoli elementi cellulari. In altri punti invece il tumore risulta manifestamente di numerosi elementi cellulari piccoli, rotondeggianti, fittamente stipati fra loro con scarsissima sostanza intercellulare. Qua e là il tumore si vede percorso da numerosi vasi sanguigni piccoli e grossi.

Il reperto microscopico, quantunque non molto dimostrativo a causa della scarsa colorazione degli elementi costituenti il neoplasma, fa ritenere che questo sia di natura gliomatosa. Lo stesso giudizio ha emesso il prof. Bignami che ebbe la bontà di esaminare i miei preparati.

EPICRISI.

Riepilogando si ha un uomo di 31 anno, senza alcuna eredità morbosa, non alcoolista, nè sifilitico, il quale ammalò qualche giorno dopo un forte spavento con *difficoltà nella deglutizione*, a cui ben presto seguì *rigurgito dalle fosse nasali, voce leggermente nasale, fiera cefalea, ronzio all'orecchio destro e debolezza generale;* sintomi che andarono sempre più accentuandosi.

All'esame obbiettivo ripetuto in epoche differenti si riscontrano i seguenti sintomi: *nistagmo orizzontale, paresi bilaterale dell'abducens e del facciale inferiore*, la quale dopo qualche mese divenne paralisi completa a destra, *reazione degenerativa parziale dei facciali, paresi dell'ipoglosso, emiparesi sinistra* che andò progressivamente aggravandosi fino a raggiungere il grado di una emiplegia completa e alla quale qualche giorno prima della morte si aggiunse una *lieve emiparesi destra*; *esagerazione dei rotulei e dei riflessi* profondi degli arti superiori ed in grado maggiore a sinistra, *emipoestesia totale sinistra con ipoacusia e ambliopia bilaterale* ma più accentuata a destra e con *assenza della papilla da stasi, parestesie* su tutta la metà sinistra del corpo compresa la faccia, le quali più tardi si estesero anche alla metà destra, *dolorabilità alla nuca, alla craniopercussione e alla compressione dei nervi sopra e sotto-orbitali, cefalea* accompagnata da *ottundimento psichico, diminuzione del senso muscolare, vertigini, manifesto Romberg con tendenza a cadere all'indietro, deambulazione* a carattere sul principio atassico e in seguito paretico; l'atassia si rivelava anche in tutti i movimenti degli arti inferiori, *disturbi disartrici* che divennero infine così accentuati da rendere quasi del tutto inintelligibile la favella, *paralisi della corda vocale destra, scialorrea, paresi del velopendolo.* Negli ultimi giorni della malattia sopraggiunsero iperestesia diffusa, dispnea, cianosi, senso di soffocazione e tachicardia; e l'infermo muore circa sette mesi dopo l'inizio della malattia per un'affezione intercorrente (bronco-polmonite).

L'esame del cervello rivela un glioma della parte ventrale del ponte che ha sostituito quasi per intero ambedue le piramidi, ma in grado maggiore la destra, producendo immediatamente al di sotto di esso una lieve rarefazione delle fibre piramidali, ma non una vera e propria degenerazione discendente. Il tumore ha inoltre in parte sostituito e in parte rarefatto le fibre del lemnisco mediale; ha prodotto una lieve atrofia del nucleo del facciale, e un'atrofia più spiccata delle fibre radicolari dell' abducente: le dette alterazioni sono più accentuate a destra. Esiste anche una lieve rarefazione delle fibre del *corpus trapezoides.*

Il quadro clinico sopra esposto trova la sua spiegazione nel reperto microscopico. Prima di tutto è importante a notare l'inizio del tumore con sintomi bulbari, quali la difficoltà nella deglutizione, la scialorrea, il rigurgito dalle fosse nasali e la voce nasale.

La comparsa di questi sintomi fin dall'inizio fa escludere che essi debbono

riferirsi alla compressione che il tumore avrebbe potuto esercitare sul bulbo. Ciò si sarebbé potuto verificare solo se il tumore avesse avuto un accrescimento rapido: ma anche in questo caso, il ponte contenendo centri importantissimi e vie diversissime, si sarebbero sin da principio avuti dei sintomi a focolaio prima dei sintomi di compressione sul bulbo. Invece se si considera che nel ponte passano le vie sopranucleari dei nervi bulbari, si comprende come la loro lesione possa dare i detti sintomi, i quali talora sono così accentuati da far pensare ad una vera paralisi bulbare. Quando però altri sintomi concomitanti o susseguenti facciano escludere questa ed invece ammettere una lesione pontina, i sopramenzionati sintomi la fanno localizzare con una precisione maggiore verso la parte ventrale e in vicinanza della linea mediana, poichè quivi appunto decorrono le fibre della via motrice corticobulbare, prima che incrociandosi lungo il rafe vadano a terminare nei nuclei corrispondenti del bulbo dell'opposto lato mentre solo una piccola parte di esse termina nei nuclei dello stesso lato. Per questa disposizione si comprende, come le fibre sopranucleari di un lato distribuendosi ai nuclei corrispondenti dei due lati, in una lesione del ponte che le interessi da un lato solo non si producano in genere manifesti sintomi bulbari, poichè le fibre del lato sano compensano l'azione deficiente delle fibre lese dell'altro lato. Ma questo compenso viene a mancare quando il tumore avendo un'origine mediana lede le fibre dei due lati, nel qual caso compaiono dei manifesti sintomi bulbari; si verifica cioè quello che accade nelle lesioni bilaterali e talora anche unilaterali dell'encefalo a sindrome pseudobulbare.

Le precedenti considerazioni cliniche trovano la loro conferma nel reperto macro e microscopico. Questo infatti ci apprende che i nuclei bulbari non presentavano alterazioni di sorta; e che il tumore erasi svolto nella porzione ventrale e mediana del ponte.

Si aggiunga che il tumore aveva raggiunto la massima estensione nella sua porzione prossimale, il che giustifica la supposizione, che il punto di partenza del tumore sia da ricercarsi appunto in questa località.

Dei singoli sintomi osservati in questo caso, i seguenti hanno bisogno di una speciale esposizione.

1. *La paralisi bilaterale del retto esterno senza la contemporanea paralisi dello sguardo.* — La paralisi del *n. abducens* è frequente nelle lesioni del ponte. Essa si trova sempre dal lato della lesione ora sola ed ora associata o con la paralisi delle estremità dell'opposto lato, costituendo una varietà di emiplegia alterna, o con la paralisi omolaterale di altri nervi cranici, raramente dell'ipoglosso, il più spesso del trigemino motore e del facciale.

Nel mio malato si verificò appunto quest'ultima eventualità, essendo la paralisi dell'abducente associata a quella del facciale. In esso inoltre erano paralizzati ambedue gli abducenti e permanentemente; il che depone per la bilateralità della lesione del ponte, come è stato confermato dall'autopsia.

La ragione anatomica di tali paralisi nel mio caso deve non ricercarsi nell'atrofia dei nuclei dell'abducente, i quali non presentano alterazione di sorta, sibbene nella degenerazione bilaterale delle loro fibre radicolari, la quale in rapporto al grado della paralisi si mostrò più accentuata a destra.

Ciò che rende interessante il presentarsi della paralisi dell'*abducens* è che spesso alla paralisi del retto esterno dallo stesso lato della lesione pontina si combina la paralisi del retto interno del lato opposto, la quale ultima si verifica solo nei movimenti associati di lateralità, per cui il paziente tiene costantemente rivolto lo sguardo verso il lato sano (deviazione omonima degli occhi) come se torcesse lo sguardo dalla lesione cerebrale. In questi casi spesso si verifica che il muscolo retto interno che non entra in azione nel movimento associato dei globi oculari funziona di una maniera normale nei movimenti isolati dei medesimi, come pure nei tentativi di convergenza; il che è stato osservato nei casi citati da Féréol, Graux, Kolisch, Spitzka; tuttavia esistono delle eccezioni poichè in molti casi anche durante la convergenza e nei movimenti isolati (Bernhardt), si manifestarono disturbi del movimento (Mierzejewski, Rosenbach).

Questo sintoma caratteristico della paralisi dello sguardo, che per la sua durata acquista una grande importanza, fu osservato per la prima volta da Foville, poi da Desnos in casi di emorragia che colpì una metà del ponte nella vicinanza del nucleo dell'*abducens*. Il primo che lo osservò nei tumori del ponte fu il Broadbent nel 1872, in seguito fu constatato da Féréol, Graux, Poulin, Wernicke, Jackson (?), da Bernhardt, Jolly e da altri. Nel mio caso, pure esistendo la paralisi bilaterale dell'*abducens* non si è verificata la paralisi dello sguardo; ma ciò non deve recar meraviglia, poichè è noto che essa ordinariamente manca nelle lesioni del ponte, che sono situate nella regione ventrale, dove appunto è localizzato il tumore nel mio caso; mentre è forse uno dei sintomi più caratteristici delle lesioni del ponte situate nella sua porzione dorsale.

Per comprendere la ragione di questo diverso comportamento delle lesioni pontine a seconda la loro sede, è necessario accennare brevemente alle diverse teorie che sono state emesse per spiegare le paralisi associate dei muscoli oculari nei movimenti di lateralità. Dalla prima pubblicazione di Foville la discussione si aggira sul decorso della via per i movimenti laterali associati degli occhi, e sulle relazioni che detta via contrae con il nucleo dell'*abducens*.

La maggioranza degli anatomici e degli oftalmologi ammettono addirittura dei centri coordinatori che regolano i movimenti associati dei due bulbi oculari, ma pur ignorandone la sede esatta sono concordi nel localizzarli fra la corteccia cerebrale nella quale risiedono i centri dei movimenti volontari isolati di ciascun occhio, e i nuclei di origine dei muscoli oculari.

Alcuni fisiologi si sono pronunciati con più precisione sopra questa questione di localizzazione. Così Adamuk e Beaunis fondandosi sopra i resultati delle loro esperienze hanno localizzato nelle eminenze bigemine anteriori i centri

di coordinazione che presiedono ai movimenti associati dei due occhi durante i movimenti di lateralità, di abbassamento e di elevazione. Invece Prus in base alle sue ricerche ammette nelle eminenze bigemine posteriori l'esistenza di centri, la cui eccitazione praticata in qualunque punto di esse produce i movimenti associati degli occhi. Anche Bernheimer, fondandosi sulle esperienze di Topilanski e sulle proprie ha constatato l'esistenza di centri per i movimenti degli occhi nelle eminenze bigemine.

Duval e Laborde descrissero delle fibre crociate tra il nucleo dell'*abducens* di un lato ed il nucleo dell'oculomotore dell'opposto lato, le quali si incrocierebbero lungo il fascio longitudinale posteriore; ma nessuno fino ad ora ne ha confermato l'esistenza. Anche Bechterew, quantunque in via ipotetica, le ammette; ma esse sono decisamente negate da Bregmann, Edinger, Nussbaum.

Hunnius che tratta e discute minutamente la questione in base ai casi fino allora raccolti, conclude in armonia al postulato di Foville, che il centro per il movimento laterale di ambedue gli occhi è situato nel nucleo stesso dell'*abducens*, o nella sua vicinanza immediata, in modo che il centro sinistro presieda ai movimenti degli occhi verso sinistra, e il destro ai movimenti verso destra. Ritiene inoltre che la paralisi del movimento laterale può esser prodotta o dalla distruzione diretta di questo centro, oppure dall'interruzione della via volontaria che dalla corteccia cerebrale attraverso alla cuffia va ad esso. Per tutte due queste varietà di paralisi dello sguardo esistono dei casi che possono considerarsi una prova sufficiente. Il più spesso si trovò distrutto il nucleo stesso dell'*abducens*, come nei casi di Féréol, Hallopeau, Wernicke, Graux, P. Meyer, Bernhardt, Kolisch, Jolly e di altri. Fra i casi in cui il nucleo dell'*abducens* non era leso si trovano quelli comunicati da Hunnius stesso, da Quiocq, Garel, Senator e da altri. Senator basandosi sul suo caso in cui il focolaio si estendeva dalla estremità distale del nucleo dell'*abducens* fino all'estremità distale del nucleo dell'ipoglosso crede, che il centro per il movimento laterale degli occhi sia situato perifericamente al nucleo dell'*abducens*.

Direttamente però contro la supposizione, che nel nucleo stesso dell'*abducens* possa esser situato il centro per il movimento laterale di tutti due gli occhi, sta il fatto che spesso lesioni di questo nucleo producono solo paralisi del muscolo retto esterno senza paralisi dello sguardo. Mi basterebbe citare il n. 8 della serie dei casi pubblicati da Siemerling, nel quale si verificò prima una paralisi dell'*abducens* da tutti due i lati, e più tardi una paresi dell'oculomotore prevalentemente unilaterale. Ebbene nell'occhio che era offeso di meno, proprio il *musculus rectus internus* rimase fino all'ultimo completamente libero, mentre ambedue i nuclei dell'*abducens* furono trovati fortemente atrofici.

Se nel nucleo dell'*abducens* non può essere localizzato con esattezza il centro per la summenzionata funzione, esso non può ammettersi nemmeno, come vo-

gliono alcuni, nella vicinanza immediata del nucleo stesso; poichè nessuno fino ad ora lo ha dimostrato anatomicamente.

La stessa risposta si potrebbe dare a Perlia, il quale lo suppone nella sostanza grigia che tappezza l'acquedotto di Silvio, e che sarebbe attraversata da fibre che riunirebbero i nuclei motori dell'occhio.

Monakow ammette questo centro di associazione dei movimenti oculari fra il nucleo del III e del VI, ma conviene nel ritenere che l'anatomia finora non l'ha ben determinato. Egli emette l'ipotesi che esso risieda in quelle cellule sparse in vicinanza dell'acquedotto di Silvio nella sostanza grigia centrale e nella *formatio reticularis*, le quali non potrebbero essere considerate altrimenti che come cellule di associazione. A suo modo di vedere ciascuna di esse riunisce un neurone dell'*abducens* con un neurone del nucleo del retto interno dello stesso lato, ed emette dei prolungamenti i quali in parte attraversano il fascio longitudinale posteriore. E spiega il meccanismo della paralisi dei movimenti associati degli occhi coll'ipotesi di una soppressione funzionale di queste cellule associative. Ammette inoltre l'esistenza di neuroni di associazione per i movimenti di convergenza dei due retti interni dipendenti da quelli che intervengono nella produzione dei movimenti associati di lateralità.

Questa teoria, come giustamente fa osservare Raymond, è certo ingegnosa ma ipotetica, oltrechè superflua inquantochè le fibre del fascio longitudinale posteriore fanno lo stesso ufficio associativo a cui sarebbero designate le cellule di Monakow.

Osservazioni ulteriori invece fanno ritenere che non è necessario ammettere l'esistenza nel ponte di un centro speciale per i movimenti associati di lateralità dei bulbi oculari. Per spiegarli basta ricordare alcuni dati, che tanto anatomicamente quanto fisiologicamente sembrano ormai ammessi da quasi tutti.

Essi sono: 1° l'esistenza di fibre crociate fra i due nuclei dell'oculomotore comune. Gudden pel primo per mezzo di esperimenti sugli animali dimostrò che una parte delle fibre dell'oculomotore originano dal nucleo dell'opposto lato.

Altri osservatori confermarono queste fibre anche nell'uomo: mi basterà citare il Van-Gehuchten, il Biervliet e il Kölliker, il quale dice essere le fibre incrociate dell'oculomotore quelle che decorrono più prossime al piano mediano. Anche Panegrossi ritiene che le fibre radicolari mediali dell'oculomotore, sono quelle che s'incrociano, e a preferenza quelle provenienti dal gruppo dorsale. Le esperienze di Bernheimer sulle scimmie e le ricerche posteriori anatomo-patologiche del dott. Majano hanno anche esse condotto ai medesimi risultati, che cioè i due terzi prossimali della colonna nucleare dell'oculomotore comune e la porzione ventrale del suo terzo distale danno origine solo a fibre dirette, mentre la porzione dorsale del detto terzo distale dà origine a fibre crociate. E che queste sieno destinate al muscolo retto interno dell'opposto lato è dimostrato oltre che dalle esperienze di Bernheimer e da considerazioni di ordine

fisiologico, anche dal paralellismo che il Majano ha riscontrato nel suo caso fra la gravità delle lesioni anatomiche della parte dorsale del terzo distale di un nucleo dell'oculomotore comune nel rimanente integro e la gravità della paralisi del muscolo retto interno dell'opposto lato.

2. Il secondo fatto anatomico si è, che tutti i nuclei oculomotori di un lato sono riuniti gli uni con gli altri dalle fibre associative del fascio longitudinale posteriore, il quale riunisce fra loro anche gli altri nuclei sensitivi e motori dei nervi cranici dello stesso lato.

Ammessi questi due fatti si comprende bene la conclusione a cui è giunto il dott. Majano il quale confermando le idee di Spitzka sulla funzione delle fibre crociate dell'oculomotore, così si esprime sul meccanismo dei movimenti coniugati di lateralità dei globi oculari: « L'impulso nervoso del nucleo del VI di un lato si propaga attraverso le fibre del fascio longitudinale posteriore alla regione dorsale del terzo posteriore del nucleo principale dell'oculomotore dello stesso lato, da cui partono fibre crociate che si recano nell'oculomotore dell'opposto lato; sicchè vengono ad un tempo ad essere stimolati alla funzione il muscolo retto esterno di un lato e il muscolo retto interno del lato opposto, come è appunto necessario per i movimenti coniugati di lateralità ».

Questo meccanismo non solo è il più semplice, ma è anche quello per il quale depone il maggior numero di dati anatomici; quindi esso corrisponde alla ipotesi più fondata e più verosimile.

La spiegazione poi del fatto, che la funzionalità possa esser conservata nei movimenti di convergenza dei globi oculari, e nei movimenti isolati di ciascun occhio, nonostante che essa venga a mancare nei movimenti associati di lateralità, si ha considerando che a tutti questi movimenti, nonostante che entri in azione sempre lo stesso muscolo, presiedono parti del nucleo principale dell'oculomotore differenti fra loro e da quelle che presiedono ai movimenti associati di lateralità. Così Edinger sostiene che il nucleo centrale di Perlia presiede al movimento di convergenza; e Majano ha riscontrato che la *pars ventralis* del terzo posteriore del nucleo dell'oculomotore, da cui partono solo fibre dirette, presiede all'innervazione del retto interno del medesimo lato nei movimenti isolati di questo muscolo. Date tutte queste varie opinioni e la conclusione a cui sono pervenuto come la più attendibile, si spiega chiaramente come nel mio caso il tumore localizzato alla parte ventrale del ponte non abbia prodotto la paralisi dello sguardo. Si comprende difatti che il tumore pur avendo leso le fibre radicolari del VI non ha potuto ledere le vie associative fra il VI ed il III dello stesso lato e le fibre crociate che partono dalla porzione distale dorsale del nucleo del III per andare ad innervare il muscolo retto interno del lato opposto.

Dalle precedenti considerazioni ognun vede poi che se ne può dedurre un criterio diagnostico da non trascurarsi nella localizzazione precisa delle lesioni pontine; poichè la presenza o l'assenza della paralisi dei movimenti associati

di lateralità dei globi oculari fa circoscrivere la lesione nella sua porzione dorsale o nella ventrale. Questo criterio è utile in ispecie all'inizio dei tumori, poichè essendo questi allora molto circoscritti, esso ci può permettere di stabilire il punto in cui hanno cominciato a svilupparsi.

3. La *emiplegia alterna*. — Questa nel mio caso ha esistito solo nei primi mesi della malattia, durante i quali si constatava una emiparesi sinistra e una paralisi del facciale inferiore di destra; ma essa non era nella sua purezza, perchè coesisteva paresi dei due abducenti più accentuata a destra, e più tardi alla paralisi del VII di destra si associò paresi del VII di sinistra. Questa paresi bilaterale dei detti due nervi cerebrali, come pure la diffusione della paralisi che si verificò negli ultimi giorni di malattia dagli arti di sinistra a quelli di destra fanno ritenere che il tumore dapprima sorto nella metà destra del ponte, nell'ulterior suo sviluppo abbia invaso anche la metà sinistra, come del resto lo conferma il reperto necroscopico. E' anche a notare che la coesistenza della paralisi del VI con quella del VII è frequente a verificarsi nelle lesioni del ponte per gli stretti rapporti di vicinanza fra i nuclei respettivi, rapporti che sono anche più intimi fra il nucleo del VI e la radice discendente e il ginocchio del faciale che lo circonda come un'ansa. Si noti inoltre che nel mio caso la emiplegia sinistra si andò stabilendo lentamente: difatti sul principio l'infermo notò solo un senso di debolezza generale; dopo circa due mesi negli arti di sinistra si constatava una lievissima e quasi inapprezzabile diminuzione della forza muscolare, mentre tutti gli altri movimenti erano integri; e solo dopo tre mesi si potè osservare una evidente emiparesi sinistra la quale dopo 7 mesi raggiunse il grado di una quasi completa emiplegia, alla quale infine si aggiunse una lieve emiparesi destra. Questo lento stabilirsi ed aggravarsi della emiparesi è uno dei criteri che depone per la presenza di una neoformazione.

Su lento progredire dei sintomi tutti nei tumori cerebrali ha richiamato in particolar modo l'attenzione Ziehen, il quale ritiene che talora è il solo criterio che valga a far stabilire la diagnosi di tumore. E si comprende come debba essere così, avendo la neoformazione uno sviluppo ordinariamente lento e progressivo.

Però sono stati descritti dei casi in cui qualche sintoma può stabilirsi rapidamente, e nel caso speciale dell'emiplegia questa avere un'origine apoplettiforme: bisogna però convenire che questi casi sono eccezionali e rarissimi a verificarsi.

Ho già fatto osservare che nel mio caso il carattere alterno della emiplegia si è riscontrato solo all'inizio della malattia; questo del resto è quanto si verifica ordinariamente, poichè di rado la neoformazione rimane circoscritta in una metà del ponte, avendo tendenza a diffondersi e ad invadere l'altra metà. Allora l'aggruppamento dei sintomi può farsi naturalmente molto complesso e variabile.

Primieramente le paralisi unilaterali dei nervi cerebrali possono diventare bilaterali; e in secondo luogo venendo colpite le lunghe vie di conduzione all'emiplegia crociata può aggiungersi anche quella dello stesso lato manifestandosi così una paralisi cerebrale di tutte quattro le estremità. Venendo inoltre colpite bilateralmente le fibre della corona raggiata compaiono anche disturbi nei nervi cerebrali che si originano dalla midolla allungata, disturbi che abitualmente si comprendono sotto la sindrome di una paralisi pseudo-bulbare; e tutti i sintomi possono così variamente aggrupparsi da non poterne dare una spiegazione adeguata.

Ad ogni modo, non ostante questa frequente diffusione del tumore rimane sempre vero il fatto, che per i tumori unilaterali del ponte il più caratteristico dei sintomi è la emiplegia alterna. Sotto tale denominazione si comprende la paralisi delle estremità dal lato opposto alla lesione e quella di uno o più nervi cerebrali originantisi nel ponte dallo stesso lato della lesione; e cioè del faciale, dell'abducente e raramente del trigemino sensitivo e motorio. Questa forma di paralisi trova la vera spiegazione anatomica nel fatto che nel territorio dei nuclei del ponte la via piramidale in ispecie per le estremità giace ancora dal lato dell'emisfero dal quale essa origina, e solo più tardi si trasferisce nell'altro lato attraverso l'incrociamento delle piramidi, per distribuirsi alle estremità del lato opposto, mentre i nuclei dei nervi pontini danno origine a fibre la cui distribuzione periferica si effettua dallo stesso lato della lesione. *(Continua).*

II.

Sindrome di Brown-Séquard nell'isterismo

Contributo clinico

del Dottor CARLO ALBERTO CRISPOLTI

già Assistente alla Clinica Medica Generale della R. Università di Pisa.

Per quanto ricca di innumerevoli e di interessanti osservazioni sia la casistica clinica dell'isterismo, tuttavia non mi sembra superfluo aggiungere un modesto contributo alla conoscenza di questa nevrosi, di questo gran simulatore, che, per dire con Sydenham, imita quasi tutte le malattie che affliggono il genere umano. Si sa infatti che l'isterismo può riprodurre sindromi cliniche di una varietà direi quasi indefinita, e così, malgrado il polimorfismo dei disturbi funzionali e dinamici del sistema nervoso che talora lo caratterizzano, può rivestire le sembianze delle più svariate lesioni, sia diffuse, che a focolaio dell'asse cerebro-spinale.

Nello studio di questa nevrosi, merita speciale interesse la conoscenza dei momenti etiologici, giacchè, come si sa, l'età, il sesso, l'eredità ed un corteo infinito di cause occasionali, dei così detti agenti provocatori, (emozioni morali, traumatismi, intossicazioni, malattie infettive, malattie discrasiche, ecc.) esercitano certamente una influenza nello sviluppo, e nella estrinsecazione clinica dell'isterismo: spesse volte però il momento etiologico ci sfugge, e noi possiamo assistere per così dire, alla esplosione di una sindrome nettamente isterica, in modo veramente clamoroso, in individui che durante la loro vita non hanno mai avuto la più piccola manifestazione isterica, nei quali tacque costantemente qualsiasi stigmata isterica, nei quali qualunque momento etiologico sembra faccia difetto, nei quali infine l'isterismo, contrariamente a quanto si verifica nella grandissima maggioranza dei casi, si manifesta in un periodo piuttosto tardivo della vita, in mezzo a condizioni floride di salute, determinando la comparsa acuta, talora fulminea di gravi disturbi funzionali e dinamici del sistema nervoso, senza verun sintomo premonitorio.

Il caso che è oggetto di questa mia nota clinica, assume invero una certa importanza, poichè porta un modesto contributo alla conoscenza del così detto isterismo latente, che può talora esplicarsi tardivamente in individui non predisposti alla nevrosi, e perchè il quadro clinico che lo caratterizza, si è manifestato per la prima volta con un complesso di sintomi che riproducono fedelmente quella sindrome clinica che si riscontra nelle lesioni emilaterali organiche della regione cervicale del midollo spinale, e che va appunto sotto il nome di sindrome di Brown-Séquard, in onore a quegli che l'ha studiata per il primo, sperimentalmente e clinicamente, od emiplegia spinale con emianestesia crociata.

Eccone in breve la storia clinica.

R. C. di anni 36 da Lariano (Velletri), di professione carrettiere. Nessuna notizia che ci interessi per quanto si riferisce agli avi paterni e materni dell'A. Il padre è morto all'età di 40 anni, in seguito ad una ferita di arma da fuoco; a quanto riferisce il paziente, era dotato di robusta costituzione fisica, non era fumatore, nè bevitore, ha tenuto sempre regolari le abitudini di vita, non ha mai avuto malattie di carattere, nè ha manifestato mai nella sua vita disturbi neuroartritici; la madre è morta all'età di 64 anni per bronco-pneumonite postuma ad influenza; non ha avuto altre malattie degne di nota, e prima della malattia che la condusse alla tomba, ha goduto sempre buona salute, nè mai ha presentato manifestazioni neuro-artritiche. Ha un fratello vivo e sano: ha una sorella che è di gracile costituzione, ma non ha mai avuto malattie di carattere. La moglie del nostro paziente è viva e sana; ha avuto due soli figli, che godono perfetta salute. Egli esercita fino dalla tenera età il mestiere di carrettiere, per il quale asserisce di non avere mai risentito alcun danno per la sua salute, nè di avere mai accusato segni di eccessivo strapazzo fisico; dichiara di non aver mai avuto malattie veneree, e di non avere contratto l'infezione sifilitica; non ha mai commesso abusi solitari o venerei; non è fumatore; ha abusato fino dall'adolescenza, ed abusa ripetute volte del vino, sì da trovarsi non infrequentemente in uno stato di vera e propria ubriachezza; cade opportuno ricordare in questo punto, che il paziente vive in una località, nella quale si fa largo uso del vino, in modo speciale nella classe dei lavoratori, tanto è vero che per questi la quantità di vino che sorbiscono nelle 24 ore, oscilla di regola dai due ai tre litri, per non dire poi di coloro i quali ne fanno un uso anche più largo, senza per questo raggiungere il vero stato di ubriachezza, tale è l'abitudine che una gran parte

della classe dei lavoratori ha preso all'uso esagerato del vino, che in questa località è dotato per di più d'un forte grado alcoolico. Il nostro paziente commette spesso degli eccessi dietetici, per i quali dice di non aver mai risentito alcuna molestia, alcun disturbo. Ha innestato il vaiuolo con esito felice, ha avuto i comuni esantemi dell'infanzia; se si eccettua qualche lieve febbre passeggera, compatibile con la sua professione laboriosa, non ha avuto alcuna malattia degna di nota, ed ha goduto sempre ottima salute Asserisce in modo assoluto di non avere mai sofferto emozioni morali, nè patemi d'animo, e di avere vissuto sempre una vita calma e tranquilla in seno alla sua famiglia, e di non avere mai presentato carattere eccitabile e litigioso.

Il paziente racconta che il giorno 9 maggio del corrente anno, cinque ore circa prima di ricorrere alle mie cure, e precisamente verso le 11 del mattino, senza causa apprezzabile, giacchè fino a quell'ora era stato in ottime condizioni di salute, nè precedentemente aveva subìto emozioni morali, nè commesso strapazzi corporei, od eccessi dietetici (aveva fatto una moderata colazione due ore innanzi, sorbendo un paio di bicchieri di vino) è stato improvvisamente colto da grave malessere, offuscamento della vista, ronzìo agli orecchi, senso di vertigine, per cui in preda ad un grave stordimento, con un vero obnubilamento della coscienza, è stato costretto a sedersi in terra, poichè si sentiva decisamente cadere. Questo disturbo si è protratto per qualche minuto, dopo di che il paziente ha ripreso il pieno possesso della sua coscienza, delle sue forze, e quasi meravigliato di quanto per la prima volta era in lui accaduto, si è alzato da terra, e si è recato in una vicina trattoria dove si è messo a discorrere con alcuni suoi amici e parenti, ai quali ha narrato il disturbo sofferto, sorpreso, per così dire, di ciò che era avvenuto, senza lasciare alcun reliquato; circa mezz'ora dopo, cioè verso le 11 e mezzo, mentre era intento a fare una partita alle carte con i suoi amici, è stato improvvisamente colto da violento, vivace dolore in corrispondenza della regione posteriore del collo e della nuca, dolore lacerante che si è diffuso contemporaneamente lungo la rachide, avendo un massimo di intensità in corrispondenza della regione lombo-sacrale, dolore che a guisa di cerchio si irradiava alle pareti addominali: nel contempo è comparso pure un dolore vivacissimo allo scroto, ed all'articolazione coxo-femorale sinistra, che si diffondeva pure lungo tutto l'arto inferiore omonino, ed era così violento che gli astanti hanno dovuto lacerare i pantaloni dell'infermo, poichè l'arto aveva preso una posizione speciale, esisteva cioè una flessione esagerata della coscia sinistra sulle pareti addominali, nella quale posizione il paziente diceva di provare un certo sollievo nel suo dolore: il dolore alla rachide era così intenso e persistente, che costringeva l'ammalato a stare curvo in avanti, e a farsi esercitare una forte pressione lungo la rachide stessa, da uno dei suoi parenti che lo assistevano; intenso e persistente era pure il dolore allo scroto, ed allo addome, le cui pareti erano divenute assai tese per la comparsa di uno spiccato meteorismo: dopo qualche minuto, con gli stessi caratteri, e con la stessa intensità, si è manifestato un dolore lacerante all'articolazione del gomito di destra, ed all'articolazione coxo-femorale di questo lato, che si diffondeva eziandio lungo l'arto inferiore omonimo: gli arti di destra assumevano intanto una posizione speciale, avendosi la flessione spiccata dell'avambraccio sul braccio, la flessione palmare della mano sull'avambraccio, mentre le dita della mano erano semiaperte per uno stato di flessione non molto marcato; esisteva contemporaneamente una flessione esagerata della coscia destra sull'addome, ed una flessione dorsale del piede sulla gamba. Durante questa sindrome dolorosa, si era manifestato sudore esagerato, cospicuo, diffuso a tutto il corpo, ed era così intenso che, secondo quanto riferiscono il paziente ed i suoi parenti, sembrava che l'ammalato fosse stato immerso in una vasca d'acqua.

Dopo pochi minuti, cessato questo abbondante sudore, il paziente dice di essersi inteso sollevare nelle sue sofferenze, ha notato la scomparsa del dolore alla nuca, alla rachide, alle varie articolazioni degli arti, solo è rimasto un lieve senso di dolore allo scroto, ed un senso di molestia ben marcata all'addome che era divenuto assai più teso, e voluminoso; e mentre gli arti di sinistra avevano ripreso la loro posizione normale, e poteva con essi il paziente compiere qual-

siasi movimento avendo riacquistata la primitiva energia, gli arti di destra erano assolutamente paralizzati, erano impossibilitati a compiere qualsiasi movimento attivo, mentre poteva compiere agevolmente movimenti passivi.

Durante lo svolgersi di tutti i fatti sopra descritti, l'ammalato ha conservato la più perfetta lucidità di mente, la piena coscienza di quanto andava svolgendosi, tant'è vero che ricorda perfettamente i più precisi particolari che vengono poi confermati intieramente dai parenti che lo assistevano: non ha avuto alcun disturbo della vista nè dell'udito, non dispnea, non affanno, non palpitazione di cuore, non vomito, nè conati al vomito: asserisce però che la crisi dolorosa fu così imponente, che credeva fosse prossima la fine della sua vita, e non avrebbe potuto di certo resistere al dolore, se questo si fosse protratto ulteriormente.

Perdurando immodificato, lo stato di assoluta paralisi degli arti di destra, la famiglia del paziente mi chiama d'urgenza, ed io osservo l'ammalato circa 5 ore dopo l'inizio dei disturbi sopra accennati.

Trascrivo qui sotto l'esame obiettivo dell'ammalato praticato con minuziosa indagine.

Esame obiettivo. — Individuo di costituzione robusta con sviluppo scheletrico regolare, masse muscolari ben sviluppate, pannicolo adiposo sufficiente, colorito bruno della cute, roseo delle mucose visibili: sensorio integro, intelligenza pronta.

P. 65. R. 18. Temperatura ascellare normale.

Niente di speciale all'esame della testa: non esistono asimmetrie, nè bozze della teca craniense: non si provoca dolore alla pressione anche esagerata, esercitata sulle varie regioni del capo.

Nulla di speciale all'esame della faccia: niente a carico dell'innervazione del 5° e 7° paio. Nessun disturbo nella innervazione dei muscoli estrinseci dell'occhio: le pupille sono simmetriche, e simmetricamente reagiscono alla eccitazione luminosa ed alla accomodazione; normale eziandio il riflesso della pupilla al dolore.

Nessun disturbo nella innervazione motoria della lingua.

Collo di forma regolare: non esiste micro-poli-adenite cervicale: le masse muscolari sono normalmente sviluppate.

Apparecchio respiratorio. — R. 18: non esiste dispnea: non si ascolta alcun rumore laringeo o bronchiale inspiratorio od espiratorio

Torace di forma regolare: tipo di respirazione costale inferiore: le fosse sopra e sotto claveari non sono molto appariscenti. Le due metà toraciche sono simmetriche, e si espandono simmetricamente durante gli atti inspiratori: nulla di speciale all'ispezione, alla palpazione, alla percussione ed ascoltazione praticate su tutto l'ambito polmonare.

Apparecchio circolatorio. — P. 65, ritmico, normale per validità e per frequenza: normale pure l'elasticità delle arterie. Non si riscontra alcun segno di arterio-sclerosi diffusa, nè di ateroma centrale. L'aia cardiaca è nei limiti normali, e non presenta nulla di anormale alla ispezione ed alla palpazione. I toni cardiaci sono netti, puri e validi su tutti i focolai.

Apparecchio digerente. — Lingua non impatinata: dentatura sana: non esiste disfagia, non disfagismo, nè mai hanno esistito. Le funzioni gastro-intestinali si compiono regolarmente. L'addome si mostra molto voluminoso, meteorico: le sue pareti sono assai tese, ed affatto trattabili: questo esagerato meteorismo dell'addome provoca all'ammalato una sensazione spiccata di molestia: la palpazione, anche praticata dolcemente sull'addome, provoca dolore squisito in corrispondenza della sua metà destra, in modo speciale del quadrante inferiore: non esiste il fenomeno della fluttuazione: alla percussione si ha suono timpanico su tutta la parete addominale, per cui non è possibile determinare il limite inferiore del fegato. L'area del Traube appare nei limiti normali: il limite superiore del fegato è normale: la milza pure è nei limiti normali. L'ammalato avverte un lieve dolore spontaneo in corrispondenza dello scroto.

Esame del sistema nervoso. — Sensorio integro: il paziente conserva integre le sue facoltà psichiche, la sua intelligenza, e dimostra esaurientemente di avere la memoria esatta e precisa, sia dei fatti antecedenti all'attuale malattia, sia di

quelli che caratterizzarono l'inizio ed il decorso di questa. Nessun disturbo della parola. Ad eccezione del senso di molestia all'addome, e di un modico dolore alla regione scrotale, il paziente non accusa altre sensazioni subiettive.

Esame della motilità. — Come sopra accennai non esiste alcun disturbo da parte della innervazione del 3°, 4°, 5°, 6°, 7° paio dei nervi cerebrali: nessun disturbo nella innervazione motoria della lingua, e nella innervazione del laringe e del faringe. Esiste una paralisi completa, assoluta, spasmodica degli arti di destra: l'ammalato è impossibilitato a compiere con essi qualsiasi movimento, è egualmente impossibilitato a muovere le dita della mano e del piede: i muscoli degli arti di destra si trovano in uno stato di lieve rigidità spasmodica; esiste anche una dolce flessione dell'avambraccio destro sul braccio, flessione però poco accentuata, tanto è vero che i movimenti passivi dell'articolazione del gomito si possono compiere abbastanza bene: per la esistenza di detta flessione le masse carnose del muscolo bicipite brachiale alla palpazione appaiono alquanto dure, come pure le rimanenti masse muscolari dell'arto superiore destro, presentano in confronto di quelle dell'arto omonimo di sinistra un certo grado di rigidità spasmodica: tutti gli altri movimenti passivi dell'arto superiore destro, si compiono però agevolmente: l'arto inferiore di destra si trova in uno stato di estensione: le sue masse muscolari si trovano al pari di quelle dell'arto superiore in un certo stato di rigidità spasmodica, ed i movimenti passivi dell'arto stesso si compiono agevolmente, se si eccettuano quelli di flessione della gamba sulla coscia, per i quali occorre uno sforzo maggiore, corrispondente appunto al grado di estensione in cui trovasi l'arto: si ha in una parola una emiplegia spasmodica, assoluta, totale, completa degli arti di destra. I riflessi tendinei e cutanei a destra sono esagerati alquanto, in confronto di quelli di sinistra: gli arti di sinistra non presentano alcun disturbo di moto, e l'ammalato può con essi compiere qualsiasi movimento: è parimenti possibile qualsiasi movimento passivo per gli arti di sinistra: il paziente è impossibilitato da solo a reggersi in piedi, stante la paralisi dell'arto inferiore destro.

Esame della sensibilità. — Si nota anestesia della congiuntiva bulbare, palpebrale e della cornea: anestesia della mucosa boccale e faringea; il riflesso faringeo è abolito. Nella metà destra della persona la sensibilità di contatto, il senso dello spazio, la sensibilità termica, barica, tattile, sono normali, sia in corrispondenza degli arti, sia in corrispondenza della perfetta metà del tronco, del collo, della faccia, e del capo: si apprezza invece una evidente iperestesia per gli stimoli dolorosi, iperestesia che è omogeneamente distribuita agli arti, e nella perfetta metà del collo e del tronco, senza essere cioè intercalata da zone ipoestesiche o anestesiche, ed è limitata esclusivamente agli stimoli dolorosi: infatti piccole punture di ago provocano dolore vivissimo: si nota anche notevole ottundimento del senso muscolare, infatti facendo eseguire agli arti di destra dei movimenti passivi, il paziente non ha la nozione precisa, senza l'intervento della vista, della posizione che si fa prendere agli arti stessi.

Nella metà sinistra invece si ha abolizione assoluta completa della sensibilità termica, dolorifica, barica, e del senso dello spazio: la sensibilità di contatto è alquanto diminuita, ottusa notevolmente è la sensibilità tattile: il senso muscolare (movimenti attivi e passivi) è conservato ed appare normale: i disturbi della sensibilità quali li ho testè descritti a sinistra, sono uniformemente ed omogeneamente diffusi (non vi si notano cioè zone di ipoestesia o di iperestesia) ed interessano gli arti, la perfetta metà del tronco e del collo. Per essere più chiaro, dirò che il disturbo della sensibilità si continua in alto, rendendosi però gradatamente meno spiccato, sino ad essere negativo, in corrispondenza della metà sinistra del cuoio capelluto, della porzione inferiore della nuca, della metà sinistra, cioè, della regione occipitale inferiore: tale disturbo, che come dissi va gradatamente perdendosi dal basso in alto, diminuisce eziandio a poco a poco dall'indietro in avanti, inquantochè dalla porzione superiore della metà sinistra del collo, va perdendosi gradatamente in corrispondenza della cute della regione mastoidea, e della faccia esterna, interna, e del contorno del padiglione dell'orecchio sinistro, dove il disturbo della sensibilità è appena apprezzabile, mentre la sensibilità in corrispondenza del condotto uditivo esterno di questo lato è normale.

Non si nota alcun disturbo della sensibilità in corrispondenza della rimanente parte del cuoio capelluto, nè della regione frontale, e della faccia.

L'emianestesia sinistra è così spiccata ed intensa, che si possono attraversare le parti carnose di sinistra (cute e masse muscolari) con un lungo e sottile ago, senza che il paziente avverta il più piccolo disturbo: così pure, un oggetto metallico arroventato, messo a contatto della cute, in qualsiasi punto degli arti di sinistra e della perfetta metà omonima del tronco e del collo, non è menomamente avvertito dal paziente come sensazione dolorosa, mentre sulla cute permangono i segni dell'ustione prodotta dal contatto dell'oggetto arroventato.

E' degno di nota, per quanto si riferisce ai disturbi della sensibilità, che il loro confine è esattamente situato sulla linea mediana del corpo, sia anteriormente che posteriormente

Per quanto si riferisce alla sensibilità specifica, si nota l'abolizione completa, assoluta della sensibilità gustativa sulla metà sinistra della lingua.

Non esiste alcun disturbo, da parte degli altri sensi specifici.

Esame delle urine. — Nessun elemento abnorme.

Decorso della sindrome. — Dopo aver rassicurato il paziente, che i disturbi si sarebbero presto dileguati, e che egli avrebbe perciò riacquistato in breve la sua primiera salute, gli prescrissi una pozione contenente 4 gm. di bromuro, 2 centgm. di morfina, 3 gm. di tintura di valeriana, che fu presa epicraticamente nello spazio di mezz'ora: licenziandomi dall'A. lo rassicurai nuovamente che prestissimo, forse dopo pochi minuti sarebbero scomparsi tutti i sintomi morbosi che lo tormentavano. Infatti circa tre ore dopo tornai ad osservarlo, e mi disse che appena sorbita la pozione medicamentosa da me prescritta, si è inteso come rianimare. gli arti di destra hanno a poco a poco riacquistato i loro movimenti attivi, l'addome che trovavasi in uno stato di ipertensione, ha riacquistato le sue normali dimensioni, e come per incanto si sono dileguati i disturbi causati dalla sua enorme distensione.

Ripetei l'esame del sistema nevoso, e constatai la assoluta assenza dei disturbi della motilità e della sensibilità che ho sopra descritti: gli arti avevano riacquistato i loro movimenti normali, la forza muscolare normale: normali i riflessi tendinei e cutanei. L'ammalato non provava più alcuna sensazione subiettiva di dolore, e l'esame minuzioso della sensibilità non faceva rilevare la presenza di zone di iperestesia, di ipoestesia, di anestesia (zone isterogene), in nessuna parte della persona: il senso muscolare normale, normale eziandio la sensibilità specifica del gusto. Constatai solamente l'abolizione del riflesso faringeo, l'anestesia della congiuntiva bulbare e palpebrale e della cornea. Inutile che io dica, come il paziente ed i suoi parenti siano rimasti meravigliati della sua rapida guarigione, che attribuiscono ad un vero miracolo.

Ho avuto occasione di esaminare varie volte il paziente, ed ho potuto riscontrare sempre l'assoluta assenza di qualsiasi disturbo da parte della motilità, e tranne la persistenza della anestesia della congiuntiva bulbare e palpebrale, e l'abolizione del riflesso faringeo, l'esame della sensibilità ha fatto constatare tutte le volte l'assoluta, completa assenza di qualsiasi disturbo, sia nel campo della sensibilità generale, che della sensibilità specifica. L'A. attende regolarmente, e senza alcun disturbo, al suo mestiere di carrettiere, le facoltà psichiche si mantengono, e si sono mantenute sempre normali, e non ha più accusato nemmeno per un istante, malessere, o qualsiasi accenno, anche lontano, a vertigine. Normali pure si sono sempre mantenute le funzioni gastro-intestinali e la diuresi.

Indubbiamente la sindrome clinica presentata dall'A. è una sindrome isterica: non è il caso che io mi intrattenga a parlare di diagnosi differenziali, giacchè il modo di insorgere, il rapido, completo dileguarsi dei disturbi funzionali e dinamici nel campo del sistema nervoso, la persistenza più volte constatata di stigmate sensitive isteriche, dopo che la sindrome nervosa erasi completamente dileguata, non lasciano dubbio alcuno, sulla natura isterica del quadro

clinico da me riferito. Il paziente infatti, dotato di robusta costituzione, di salute ferrea, che aveva goduto sempre buona salute senza aver mai sofferto malattie di carattere, e che mai ha avuto manifestazioni anche le più lievi di isterismo, senza causa apprezzabile, nel più completo benessere, è stato colto improvvisamente da fugace, ma spiccata vertigine (vertigine isterica) alla quale circa mezz'ora dopo, tennero dietro disturbi funzionali e dinamici del sistema nervoso centrale; dolore lungo la rachide (rachialgia isterica); dolore in corrispondenza dell'articolazione coxo-femorale sinistra, che lo costringeva a tener la coscia sinistra in uno stato di flessione esagerata (coxalgia isterica); senso di distensione cospicua delle pareti addominali, mentre l'addome era divenuto voluminoso, meteorico (meteorismo, timpanismo isterico); disturbi vasomotorii, rappresentati da cospicuo e profuso sudore; contratture degli arti, prevalentemente a destra (contratture isteriche), ed infine una emiplegia spasmodica, assoluta, completa a destra. Successivamente la sindrome dolorosa, per così dire si dilegua, e solo permane un vago senso di dolore all'addome, dovuto specialmente al meteorismo del ventre, e l'esame obiettivo fa riscontrare insieme ad una tipica emiplegia spasmodica, totale ed assoluta a destra, la esistenza di una emianestesia crociata.

Analizziamo ora brevemente questi sintomi. Volendo raggrupparli, quali si presentarono all'esame obbiettivo da me praticato per la prima volta, possiamo così riassumerli:

Nella metà destra. — Emiplegia spasmodica, completa ed assoluta, senza partecipazione del faciale ai fenomeni paralitici; esagerazione dei riflessi tendinei e cutanei; iperestesia ben apprezzabile per gli stimoli dolorosi; notevole ottundimento del senso muscolare (movimenti passivi) senza altri disturbi della sensibilità generale.

Nella metà sinistra. — Integrità assoluta della mobilità e dei riflessi: emianestesia, assoluta, perfetta, per la sensibilità, termica, barica, dolorifica e per il senso dello spazio; diminuzione della sensibilità di contatto, notevole ottundimento della sensibilità tattile; integrità del senso muscolare (movimenti attivi e passivi).

Un complesso quindi di sintomi, quale occorre osservare nelle lesioni che interessano una metà del midollo spinale, e propriamente localizzate nella regione cervicale, superiormente al punto di entrata dei nervi delle estremità superiori, e che sono caratteristici della cosidetta sindrome di Brown-Séquard, o emiplegia spinale con emianestesia crociata.

Infatti si sa che nelle lesioni emilaterali della midolla spinale, e che ne interessano la regione cervicale, per il decorso speciale che hanno le fibre sensitive e motorie (le fibre sensitive provenienti dalle radici posteriori penetrano ben presto nella metà opposta della midolla spinale, e si incrociano con le fibre sensitive corrispondenti del lato opposto, mentre le fibre motrici provenienti dalle radici anteriori, si portano allo stesso lato della midolla spinale donde penetrano e si dirigono in alto senza subire alcun incrociamento) se la lesione ha sede superiormente al punto di entrata dei nervi delle estremità superiori, si ha che dal lato della lesione sono paralizzati l'arto superiore ed inferiore, mentre il

braccio e la gamba del lato opposto, e la metà corrispondente del tronco sono anestesici, ma non vi è alcun disturbo di moto.

L'esame minuzioso, accurato, nella paralisi spinale di Brown-Séquard, fa però riconoscere la presenza di altri fatti che hanno una particolare importanza: così dal lato della paralisi di moto, si nota che questa paralisi è accompagnata in certi casi da esagerazione dei riflessi tendinei e cutanei; e mentre in certi casi occorre osservare la assenza assoluta di qualsiasi disturbo della sensibilità che resta perfettamente normale, in altri si constata invece dal lato della paralisi di moto una iperestesia, più o meno considerevole per tutte, o per alcune qualità di stimoli (talvolta anzi si tratta di una spiccata iperestesia, ad esempio per gli stimoli dolorosi, per gli stimoli termici, ecc.) ed un ottundimento più o meno manifesto del senso muscolare. In taluni casi, superiormente al territorio cutaneo iperestesico, si può riscontrare una zona stretta di anestesia, più o meno spiccata, zona anestesica che è dovuta invero alla lesione delle fibre sensitive che si originano dallo stesso lato, e che vengono direttamente colpite sul loro ingresso nel midollo spinale, e sopra di questa zona può constatarsi eziandio la presenza di una piccola stria iperestesica: e qui dirò come curiosità scientifica, che non si sa per anco quale debba essere la vera interpretazione della genesi della iperestesia dal lato della paralisi di moto, e della piccola zona iperestesica situata al di sopra della zona anestesica, che possono riscontrarsi in certi casi dal lato paralizzato. Talvolta da questo lato possono riscontrarsi anche disturbi vasomotorii, rappresentati da rossore della pelle, elevazione della temperatura locale, sudore spiccatissimo e profuso, ecc., ecc.

Dal lato opposto, si constata invece l'assoluta assenza dei disturbi di moto, e la integrità dei riflessi; i disturbi della sensibilità si riferiscono generalmente alla sensibilità termica, dolorifica, barica, mentre abitualmente la sensibilità tattile è normale, o solo più o meno diminuita; il senso muscolare (senso dei movimenti attivi e passivi) nella massima parte dei casi è conservato, è normale, in opposizione a ciò che si verifica nel lato paralizzato, ma può anche riscontrarsi un certo ottundimento di esso: la anestesia testè descritta, talora può essere limitata in alto da una piccola zona di iperestesia. Questo modo di estrinsecarsi dei disturbi della sensibilità nella sindrome di Brown-Séquard, concorda evidentemente con le nozioni anatomiche che si hanno sul decorso delle fibre sensitive nel midollo spinale; infatti nel midollo spinale si incrociano le fibre che servono principalmente alla conducibilità degli stimoli dolorosi e termici, mentre invece le fibre che servono per il senso muscolare non subiscono incrociamento, onde la ragione del disturbo del senso muscolare dalla parte della paralisi di moto; il disturbo della sensibilità tattile poi può essere più o meno intenso, più o meno marcato dal lato opposto alla paralisi di moto, poichè sembra che per la sensibilità tattile esistano vie numerose, alcune delle quali si incrociano, altre no, per cui, nella gran maggioranza dei casi, la sensibilità tattile non subisce un grado notevole di diminuzione.

Nel caso da me riferito, esistevano appunto tutti i sintomi che sono proprî e caratteristici della sindrome di Brown-Séquard, ed erano anzi così spiccati, così

netti, così ben delineati, quali assai difficilmente occorre riscontrare nelle forme vere e proprie della paralisi spinale di Brown-Séquard, trattandosi il più delle volte di sindromi incomplete, mal delineate, in rapporto appunto alla natura ed alla sede della lesione organica che le produce. Nel nostro A. oltre ai disturbi della sensibilità generale che ho ampiamente riferiti, esistevano anche disturbi da parte della sensibilità specifica gustativa, che era abolita nella metà sinistra della lingua, e che evidentemente non si riscontrano nelle lesioni organiche del sistema nervoso che clinicamente si estrinsecano con la sindrome di Brown-Séquard, trattandosi di lesioni che interessano il midollo spinale; a meno che la lesione organica si sviluppi su di un fondo isterico, nel qual caso oltre ai disturbi della motilità e della sensibilità generale caratteristici della sindrome in parola, si possono avere disturbi a carico della sensibilità specifica (gusto, vista, udito ed olfatto) con anestesia delle mucose (oculare, palpebrale, buccale, faringea, nasale, ecc.), della cornea, ecc., ecc. Fenomeni questi i quali vanno sotto il nome di stimmate sensitivo-sensoriali dell'isterismo.

Il caso quindi da me riferito offre una certa importanza, inquantochè per i suoi caratteri obiettivi, riproduce esattamente la sindrome propria delle lesioni organiche che interessano una metà della regione cervicale del midollo spinale, e che risiedono propriamente al disopra del punto di entrata dei nervi per le estremità superiori, della paralisi spinale, cioè, di Brown-Séquard, sindrome questa che, per quello che io conosco nella letteratura di questo argomento, non è stata fino ad ora da alcuno riferita od illustrata, tra le varie sindromi che possono occorrere nell'isterismo. Si sa infatti come nell'isterismo si possono osservare disturbi varii e vaghi da parte del sistema nervoso, e che possiamo invero raggruppare in tre categorie di disturbi fondamentali, e cioè a dire, disturbi di ordine sensitivo, disturbi di ordine motorio, disturbi di ordine puramente psichico. Orbene, senza entrare nella trattazione dettagliata di questo importante capitolo dell'isterismo, e sorvolando anche su quanto si è detto e si è discusso per interpetrare la genesi dei disturbi funzionali e dinamici del sistema nervoso nell'isterismo, giacchè mi dilungherei troppo, in un argomento arduo, sopra fatti puramente ipotetici, intorno ai quali regna tutt'oggi la più netta discrepanza tra i varii autori, ricorderò solamente come spesse volte queste turbe funzionali del sistema nervoso possono avere una parvenza di localizzazione, e così i disturbi di senso estrinsecarsi sotto forma di emianestesia, quelli di moto sotto forma di contratture, di vere emiplegie, di paraplegie, monoplegie, ecc., ecc.

L'emianestesia nell'isterismo si riscontra con una certa frequenza, e risiede preferibilmente a sinistra, e quando è completa e totale, il limite tra le parti sensibili e le anestesiche, è situato perfettamente sulla linea mediana del corpo, e se talvolta esiste una contemporanea anestesia delle mucose, e dei sensi specifici dallo stesso lato della emianestesia, spesso invece l'anestesia sensoriale è crociata con l'anestesia della pelle e delle mucose; però è assai difficile riscontrare una forma così completa di emianestesia, poichè il più delle volte dal lato anestesico si riscontrano delle zone rimaste perfettamente sensibili, o delle zone iperestesiche, o ipoestesiche (zone isterogene), talora intercalate tra di loro, o

vagamente distribuite nel tronco, negli arti, nel collo, nel capo: in alcuni casi, dal lato opposto alla emianestesia, si possono osservare delle vere isole anestesiche o iperestesiche, sì da dare un aspetto assai complesso ai disturbi della sensibilità; in opposto a quanto si riscontra nelle emianestesie dipendenti da lesioni organiche del sistema nervoso, i riflessi organici (riflessi tendinei, muscolari, cutanei) sono conservati, e raramente sono alterati (diminuiti od accentuati). mentre alcuni riflessi sono di regola aboliti (riflesso faringeo, congiuntivale, palpebrale, ecc., ecc.).

Anche i disturbi della motilità nell'isterismo, si presentano in una maniera assai complessa, e sono di rado completi: possono estrinsecarsi sotto la forma emiplegica, monoplegica, paraplegica, e può persino osservarsi la paralisi di tutti gli arti, eventualità questa assai rara, con conservazione talora, tal'altra con esagerazione più o meno spiccata dei riflessi tendinei; quando si presentano sotto forma emiplegica, l'emiplegia risiede per lo più a sinistra, può essere flaccida o spasmodica, ed assai difficilmente è completa, e quasi sempre rispetta la faccia, carattere questo a cui Charcot per il primo ha dato estremo valore, per la diagnosi differenziale tra emiplegia da lesioni organiche del sistema nervoso centrale ed emiplegia isterica; possono però nelle emiplegie isteriche esistere disturbi nel campo del faciale, ma quando questi esistono non si tratta di vera paralisi, ma di un emispasmo glossolabiale. L'emiplegia isterica, come tutte le paralisi isteriche si accompagna a disturbi sensitivi, anestesie superficiali e profonde, ipoestesie, iperestesie sia dallo stesso lato, sia dal lato opposto, sia contemporaneamente da ambo i lati; il più delle volte l'emiplegia si accompagna a disturbi vaghi irregolarmente distribuiti della sensibilità, e quando questi si presentano sotto forma di emianestesia, l'emianestesia è di regola dallo stesso lato della emiplegia.

Quando i disturbi della motilità e della sensibilità nell'isterismo sono associati, presentano adunque dei caratteri complessi, e sia che la emianestesia risieda dallo stesso lato dell'emiplegia, che dall'altro lato, si riscontrano assai spesso delle zone rimaste sensibili, delle zone iperestesiche o ipoestesiche intercalate o nò fra di loro dal lato della emianestesia, mentre dall'altro lato si possono riscontrare delle vere isole anestesiche, ipoestesiche, iperestesiche irregolarmente distribuite: quando l'emianestesia è associata ai disturbi della mobilità nell'isterismo, sia che risieda dallo stesso lato che dal lato opposto ai disturbi di moto, questi si possono presentare sotto forma di monoplegie o di paraplegie o di emiplegie: nei casi nei quali esiste la emiplegia, questa non è mai completa, cosicchè si può giustamente affermare che le anestesie isteriche, comunque siano tra di loro associate, o associate ai disturbi della motilità, per la loro disposizione topografica sfuggono generalmente ad una esatta localizzazione anatomica per la quale sia possibile riferire la sindrome clinica ad una lesione a focolaio del sistema nervoso centrale.

Nel caso nostro invece si aveva la forma tipica dell'emiplegia con emianestesia crociata, quale si osserva nella forma classica, tipica della paralisi spinale di Brown-Séquard, e più propriamente nelle lesioni organiche che interessano una metà della regione cervicale del midollo spinale, e che risiedono al di sopra del punto di entrata dei nervi per le estremità superiori. L'osservazione da me

riferita, ha anche un certo interesse dal lato etiologico. A parte l'antica affermazione riconosciuta oggi generalmente errata, che l'isterismo si manifesti solo nel sesso femminile, si sa come nella massima parte dei casi la malattia si sviluppa nel periodo pubere e nei primi anni che seguono a questa, che possiamo chiamare fase critica della vita: cosicchè possiamo dire che l'età giovanile, in modo speciale per il sesso maschile, viene più spesso colpita, e precisamente è tra i 15 e 25 anni, che la malattia raggiunge il massimo di frequenza nella sua manifestazione (Janet, Pitres, Landouzy, de Fleury, Briquet, Charcot, Dieulafoy, Strümpell, Eichorst, ecc.). Infatti l'isterismo assai raramente si manifesta prima dei 10 anni, ed è pure difficile che si manifesti dopo i 40: pur nondimeno anche prima dei 10 anni si possono osservare, specialmente nel sesso femminile, affezioni isteriche, o per lo meno stigmate isteriche, ed egualmente sono state descritte da qualche autore forme di isterismo tardivo, e di isterismo senile; queste forme però, assai rare ad osservarsi, si manifestano specialmente nel sesso femminile, e di regola precedono o seguono il periodo della menopausa, per cui si può dire che nell'uomo sono estremamente rare le forme tardive di isterismo, e più ancora le forme di isterismo senile. Orbene, nel nostro ammalato, la nevrosi si è manifestata all'età di 36 anni, periodo questo della vita in cui, per l'uomo, non occorre tanto facilmente constatare per la prima volta l'insorgenza di spiccate sindromi isteriche; ma ciò che merita speciale considerazione, è anche il fatto che il nostro paziente non aveva precedentemente avuto mai alcuna manifestazione isterica per quanto lieve, e che la sindrome isterica si è sviluppata in una maniera quasi direi anomala, senza alcun sintoma premonitorio.

Nel nostro caso merita speciale considerazione la ricerca patogenetica della nevrosi, poichè a prima vista si potrebbe pensare che manchi qualsiasi momento etiologico: infatti nel caso nostro, non possiamo certamente invocare l'eredità, perchè abbiamo appreso dall'anamnesi, che fa difetto sia nei genitori, come negli avi materni e paterni dell'ammalato, qualsiasi condizione morbosa dell'organismo, per la quale si possa dire che il nostro paziente abbia sortito una predisposizione ereditaria alle malattie del sistema nervoso; non alcoolismo, non sifilide, non tabacismo, non disturbi neuro-artritici, non manifestazioni tubercolari, non malattie gravi, ecc., ecc., nessun fatto insomma che possa aver contribuito a determinare o preparare nel nostro ammalato una predisposizione ereditaria per qualsiasi manifestazione neuropatica; nè si può dire che nel nostro ammalato si sia preparata fin dall'infanzia una predisposizione alle malattie del sistema nervoso, o che questa sia stata favorita da speciali condizioni morbose dell'organismo, poichè abbiamo sentito appunto dall'anamnesi che il paziente fino dai primi anni di vita è stato sempre sano, di costituzione robusta, e non ha mai sofferto alcuna malattia di carattere; nè egualmente si può ammettere che questa predisposizione alle malattie del sistema nervoso si sia rivelata nel nostro paziente nei primi anni dell'età giovanile, poichè abbiamo appreso non aver egli mai presentato manifestazione alcuna, anche la più lieve, della nevrosi isterica.

Ed allora, mancando una labe ereditaria neuropatica, mancando una predisposizione congenita alle malattie del sistema nervoso, e qualsiasi precedente

ereditario che possa nel nostro paziente aver preparato il terreno alle manifestazioni cliniche della nevrosi isterica, possiamo invocare l'intervento di agenti provocatori, delle cosidette cause occasionali, nella estrinsecazione di questa forma tardiva di isterismo?

È noto, come tutte quelle condizioni morbose di indole morale o fisica, che sono capaci di indebolire l'organismo, e di abbassare per così dire l'energia psichica e l'attività funzionale del sistema nervoso, possono talvolta determinare anche in individui non predisposti la manifestazione clinica dell'isterismo. Così le intossicazioni (intossicazione saturnina, mercuriale, per alcool, per solfuro di carbonio, l'abuso del tabacco, della morfina, ecc.) gli abusi venerei o solitari, la sifilide, le malattie veneree, le malattie infettive in genere, la malaria, la clorosi, la anemia, l'artritismo, le malattie discrasiche, ecc., i traumatismi, gli strapazzi corporei e mentali, le emozioni morali, i patemi d'animo, ecc., hanno molta importanza nella etiologia della nevrosi isterica; però il modo di agire di tutti questi agenti morbosi, come appresso vedremo, è diverso a seconda dei vari casi.

Nel nostro ammalato, tra le cause morbose sopra accennate, e che hanno speciale interesse nella genesi dell'isterismo, una precipuamente, anzi in modo assoluto, dobbiamo invocare per spiegare lo sviluppo e la consecutiva manifestazione clinica della nevrosi isterica, cioè a dire l'alcoolismo, mentre tutte le altre fanno decisamente difetto. Dalla storia clinica abbiamo appreso che il nostro paziente ha spesse volte abusato di bevande alcooliche, sì da trovarsi non infrequentemente in uno stato di ubriachezza; e se si aggiunge a questa circostanza il fatto, che il paziente, dimorando in una località nella quale generalmente si fa largo uso del vino, in modo speciale nella classe dei lavoratori, ha acquistato fino dai primi anni della sua gioventù la abitudine, per così dire, all'abuso continuato del vino, si comprende facilmente come nel nostro ammalato, l'abuso continuato del vino, aggravato da quegli eccessi che spesso determinarono in lui un vero e proprio stato di ubriachezza, abbia determinato uno stato di intossicazione cronica da alcool.

E dappoichè non possiamo ammettere che la sua costituzione, e speciali condizioni della sua salute, abbiano creato nel nostro paziente fino dai primi anni della vita una predisposizione alla nevrosi (l'ammalato infatti dotato di robustissima costituzione, è sempre vissuto in condizioni di vita floride fino dalla nascita, nè ha mai presentato segni di scrofolosi, di anemia, rachitismo, ecc., nè ha mai avuto malattie di carattere), così dobbiamo ritenere che l'alcoolismo abbia creato nell'ammalato fino dalla sua giovane età, una predisposizione alla nevrosi, per la nota influenza che l'alcool esercita sulla attività funzionale del sistema nervoso, preparando nel contempo il terreno per la nevrosi isterica, e conseguentemente favorito e determinato la sua tardiva manifestazione clinica: non possiamo infatti ritenere che una predisposizione alla nevrosi esistesse nel nostro paziente sino dai primi anni della vita, o che fosse preparata o causata da altri coefficienti morbosi, poichè qualunque momento etiologico, diverso dall'alcoolismo, nel caso in parola fa difetto, o per lo meno ci sfugge, per spiegare la genesi della nevrosi isterica.

Siamo quindi dinanzi ad una forma d'isterismo alcoolico, così detto perchè la nevrosi ripete, come unico momento etiologico, l'alcoolismo.

L'alcoolismo, invero, rappresenta uno di quegli stati tossici dell'organismo, che al pari di altre intossicazioni croniche (da piombo, da mercurio, da solfuro di carbonio, da ossido di carbonio, da abuso di tabacco, da abuso di morfina) possono determinare la comparsa dell'isterismo; gli autori che si sono interessati dell'argomento, opinano infatti che, se nella maggioranza dei casi, la nevrosi si manifesta in individui già predisposti, si possono riscontrare altresì dei casi nei quali risulta chiaramente come l'intossicazione alcoolica sia capace di produrre da sola, indipendentemente da qualsiasi predisposizione ereditaria, una vera e tipica forma di isterismo, tantochè si giunse perfino ad ammettere da alcuni una vera forma autonoma di isterismo alcoolico, che differirebbe dall'isterismo comune: altri, però, negano all'isterismo alcoolico questa specie di autonomia nosografica, e sostengono che l'isterismo alcoolico non è altro che isterismo comune, sviluppatosi in soggetti individualmente predisposti, candidati cioè all'isterismo, o che sono di già isterici, nei quali però l'isterismo è latente: infatti, si aggiunge da questi AA., se si indaga scrupolosamente nell'anamnesi, si vede che la intossicazione alcoolica non è mai la causa unica, essa ha l'ufficio di preparare per così dire il terreno, di accentuare la predisposizione, e conseguentemente, quasi sempre, la nevrosi si manifesta sotto la influenza di uno dei così detti agenti provocatori, che più sopra abbiamo passato in rassegna, sia di indole morale, sia di indole fisica.

Nel caso nostro, invero, dobbiamo ritenere che l'alcoolismo abbia non solamente preparato il terreno, ma abbia creato da solo, senza l'intervento di altre cause speciali, una vera e propria predisposizione alla nevrosi, la quale si è poi estrinsecata accidentalmente, senza nessuna causa apprezzabile, in una maniera acuta, direi quasi fulminea.

Ed ora sorge una domanda: nel caso nostro siamo dinanzi ad una forma di isterismo latente, o ad una forma di isterismo tardivo?

Ammesso che la intossicazione cronica da alcool abbia da sola preparato il terreno fino dalla età adolescente dell'ammalato, e creato una vera predisposizione alla nevrosi, dobbiamo ritenere che molto probabilmente l'individuo da qualche tempo, che non possiamo precisare, fosse isterico, e che la nevrosi fosse in uno stato di latenza, e che questo isterismo latente si sia manifestato tardivamente ed accidentalmente, senza cioè l'intervento di alcuna causa occasionale, di alcuno dei così detti agenti provocatori.

Siamo quindi di fronte ad una di quelle forme di isterismo latente, ed aggiungiamo, tardivamente estrinsecatosi, forme che se abitualmente si riscontrano in individui predisposti all'isterismo, possono anche riscontrarsi in soggetti perfettamente sani e robusti, non predisposti alla nevrosi, e nei quali mancò precedentemente qualsiasi sintoma premonitorio, e nei quali l'isterismo si può manifestare in una maniera acuta, con o senza l'intervento di cause occasionali. È evidente che queste forme di isterismo latente non hanno un periodo determinato, prestabilito di sviluppo, possono cioè estrinsecarsi in qualsiasi età, in

qualsiasi periodo della vita, ed anche tardivamente; hanno l'appellativo di isterismo latente, perchè si possono manifestare in individui sani e robusti, in mezzo al rigoglio delle loro forze, in una maniera acuta e senza verun sintoma premonitorio; generalmente si manifestano in seguito e sotto l'influenza di cause occasionali, ed è appunto per questo che possono avere un lungo periodo di latenza, fino a quando cioè non interviene alcuno degli agenti provocatori; possiamo aggiungere inoltre che il periodo di latenza può essere più o meno lungo, e l'isterismo può insorgere tardivamente, ed in una maniera acuta, senza alcun sintoma premonitorio, senza che in precedenza siano esistite manifestazioni isteriche, senza l'intervento di alcuna causa occasionale.

Il caso quindi da me riferito è istruttivo, anche per rapporto alla conoscenza della etiologia della nevrosi isterica, e delle modalità con cui possono manifestarsi le varie sindromi isteriche. Da quanto ho precedentemente esposto, se ne deve dedurre che il modo di agire dei così detti agenti provocatori, delle cause occasionali dell'isterismo, è diverso a seconda dei casi; talora infatti agiscono in individui predisposti alla nevrosi isterica, ed in questo caso preparano il terreno, ed accentuano la predisposizione alla nevrosi stessa; tal'altra invece creano questa predisposizione individuale, e rappresentano la causa sola, l'unico momento etiologico della nevrosi; quindi non meritano in tal caso l'appellativo di cause occasionali, o di agenti provocatori, dovrebbero invece appellarsi agenti, o cause determinanti lo sviluppo e l'insorgenza della nevrosi.

Il caso da me riferito, offre adunque un esempio tipico della importanza che spetta all'alcoolismo nella patogenesi della nevrosi isterica, non come causa occasionale, ma come causa determinante.

Da quanto ho esposto nella trattazione clinica del caso, se ne possono trarre le seguenti considerazioni e conclusioni:

1. Esiste una forma di isterismo che si può manifestare in individui privi di ogni labe ereditaria neuropatica, e che ripete come unica causa determinante la nevrosi, l'intossicazione alcoolica, e che perciò merita l'appellativo di isterismo alcoolico puro.

2. Possono esistere forme di isterismo latente, che si esplicano tardivamente, in individui non predisposti alla nevrosi, in una maniera acuta, fulminea, senza l'intervento di cause occasionali.

3. Tra le varie sindromi che occorre osservare nella nevrosi isterica e che possono rivestire la parvenza di alterazioni sistematizzate, di affezioni a focolaio del sistema nervoso centrale, deve annoverarsi anche la forma tipica, pura, della sindrome di Brown-Séquard, o emiplegia spinale con emianestesia crociata.

Maggio 1904.

III.

ISTITUTO PER LE MALATTIE NERVOSE IN BERGAMO

Un caso di ischialgia radicolare unilaterale con scoliosi omologa

per il dott. SILVIO GAVAZZENI, medico direttore.

L'ischialgia, già individualizzata da Cotugno fin dal 1764 come affezione propria del nervo sciatico, con Valleix e Romberg tende a perdere la sua personalità e sembra rientrare nel tipo comune delle nevralgie; non si tratta cioè più di un'affezione dello sciatico, ma di dolori localizzati in questo nervo. Più tardi Lasègue ritorna alla tradizione di Cotugno, ed infine Landouzy stabilisce i caratteri differenziali fra *nevralgia sciatica* e *nevrite sciatica*. Non semplice dimagramento, ma atrofia muscolare vera e propria, che può essere mascherata da un'adiposi localizzata sottocutanea; dolore fisso predominante su quello ad accessi; dolore con intensità gradualmente crescente; senso di freddo, di pesantezza e di formicolio precedente ed accompagnante i dolori acuti, dolori propagati al tronco stesso del nervo; disturbi nella sensibilità cutanea, tali sono i principali sintomi della *nevrite sciatica*, sintomi che si sovrappongono a quelli cardinali della *nevralgia sciatica*. In quest'ultima, al contrario di quanto si osserva nella nevrite, sono scarsi i disturbi trofici e vaso-motorî, ben definiti i punti dolorosi di Valleix; i dolori si manifestano molto vivi fin dall'inizio, procedono ad accessi separati da intervalli di calma, e dopo un periodo di tempo più o meno lungo, rapidamente scompaiono.

Inutile notare che una distinzione così schematica non corrisponde che raramente alla realtà clinica, osservandosi di solito le forme intermedie; inutile ricordare che la classificazione anatomica di Laudouzy non corrisponde alla divisione clinica e prognostica di Lasègue poichè se una forma grave è in ogni caso di origine neuritica, viceversa una sciatica neuritica può essere a decorso abbastanza benigno.

Si tratti però di nevralgia o di neurite sciatica, l'una e l'altra stanno sempre a rivelare un'alterazione più o meno profonda del tronco del nervo sciatico per cui appare precisa e ben appropriata la denominazione di nevralgia sciatica o di nevrite sciatica *tronculare*.

Alla *sciatica tronculare*, che comprende le due forme classiche della sciatica, Lortat-Jacob e Sabaréanu (*Presse Méd.*, n. 80, 1904) oppongono

una forma di sciatica fino ad ora non descritta, voglio dire la: *radiculite sciatica* o *sciatica radicolare.*

È vanto del metodo anatomo-clinico e sperimentale di aver reso in questi ultimi tempi possibile per ogni sindrome dolorosa e paralitica che colpisce gli arti, una distinzione fra la sintomatologia dovuta ad alterazioni dei nervi periferici e la sintomatologia dovuta a lesioni delle radici o del midollo spinale.

La sindrome radicolare, studiata dapprima per gli arti superiori e per il tronco, fu in seguito definita anche per gli arti inferiori. Nel quadro clinico magistralmente disegnato da Müller e da Raymond sulle affezioni della coda equina e del segmento inferiore del midollo, i disturbi della sensibilità a topografia radicolare hanno parte importantissima. Ora nella tabe inferiore, nel male di Pott lombare, nella lussazione delle vertebre lombari, nei tumori della coda equina, ecc., non è raro riscontrare certi caratteri abituali della sciatica; ma a queste ischialgie, di solito bilaterali, si associano tanti altri fenomeni da parte degli organi genitali e degli sfinteri, tali disturbi della sensibilità e del trofismo, che levano loro ogni carattere classico e forzano il clinico ad ammettere la contemporanea alterazione di molteplici radici; appare adunque inopportuna, se non inutile, una designazione speciale di queste *ischialgie*, a rigor di termini *radicolari.*

E non è infatti questa sindrome sciatica radicolare complessa che Lortat-Jacob e Sabaréanu oppongono alla *sciatica tronculare*, ma una sciatica *radicolare pura*, *unilaterale.*

Tale loro concezione è basata su di un caso da essi osservato nella clinica del prof. Landouzy. Si tratta di un uomo di 39 anni, sifilitico, presentante una sciatica con scoliosi omologa e con sintomatologia clinica abituale alla sciatica neurite, ma con disturbi della sensibilità e topografia nettamente radicolare, disturbi che si manifestano sull'arto affetto con una anestesia corrispondente al territorio della 1ª e 2ª radice sacrale, e con un'ipoestesia corrispondente al territorio delle radici lombari dello stesso lato. Una localizzazione sifilitica molto circoscritta, interessante bensì la coda equina, ma al contrario di quanto di solito suole verificarsi, limitata ad una sua piccola parte, ad un fascio di radici, darebbe ragione della singolare sindrome dolorosa.

Nel giugno 1904 Gauchler e Roussy, allievi di Déjerine, presentano alla Società di Neurologia di Parigi un caso di sciatica con disturbi della sensibilità a topografia radicolare, e sotto molti aspetti — come essi stessi osservano — analogo al caso ora riferito. Si tratta di un ammalato di 58 anni, che presenta i sintomi banali di una sciatica destra, se tre considerazioni non venissero a rettificare, o meglio, a completare la diagnosi, e cioè: l'esistenza di una sifilide anteriore mal curata, l'esistenza di una

leggiera linfocitosi del liquido cefalo-rachidiano; ed infine e sopratutto, la constatazione di una topografia radicolare d'ipoestesia collocata nel dominio della 3ª, 4ª e 5ª radice lombare. La diagnosi che si impone è dunque quella di: *miningite radicolare specifica a forma di ischialgia.*

A titolo di contributo alla letteratura ancor bambina della sciatica radicolare pura, unilaterale, riferisco il caso seguente:

N..... P....., lavorante mugnaio, di anni 46, di Bergamo, si presenta al mio Istituto il 30 marzo 1904, per un'affezione dolorosa dell'arto inferiore destro insorta da circa quattro mesi. L'ammalato è affetto da balbuzie, manifestatasi in lui fin dall'infanzia; un suo figlio di 6 anni (il paziente è ammogliato ed ha due figli) presenta pure difficoltà di pronuncia; due cugini ed il padre di questi sono balbuzienti — siamo in presenza, direi quasi, d'una balbuzie famigliare.

All'età di 16 anni l'N..... P..... fu incolto da un'affezione dolorosa, che colpì dapprima le articolazioni dei due alluci, che passò poi successivamente alle articolazioni del ginocchio, dell'anca, alle articolazioni del pugnetto e del gomito. La durata dell'affezione fu di circa 6 mesi. Il medico curante avrebbe fatto diagnosi di gotta. L'ammalato presenta come traccia dell'affezione patita una deformità dei due alluci, simile a quella che suole verificarsi nei gottosi.

Fra i 17 e i 19 anni sofferse due volte di blenorragia, della quale guarì in breve tempo. Espressamente interrogato, nega di aver avuto sifilide. Non prestò il servizio militare essendo rimasto figlio unico. Fra i 20 e i 40 anni, continuando la sua professione di mugnaio, cambiò sovente residenza; conservò sempre buona salute. Non ebbe mai a soffrire di malaria; non fece mai abuso nè di vino, nè di tabacco.

Nella seconda metà di dicembre dello scorso anno, incominciò ad avvertire un dolore alla regione lombare e sacro-iliaca destra, dolore che tosto si estese alla natica, alla faccia posteriore della coscia, alla gamba ed al piede (destro). Questo dolore si manifestava specie nei movimenti, mentre era meno avvertito se l'ammalato stava in riposo. Dopo pochi giorni, riuscendogli molto penoso l'andare al lavoro, consultò un medico, il quale fece diagnosi di sciatica e gli ordinò riposo a letto ed unzioni con linimenti terebentinati. Ma i dolori intanto si facevano più intensi (siamo ai primi di gennaio 1904) per cui l'ammalato, dopo esser rimasto a letto per una diecina di giorni, pensò di ricorrere ad un empirico che godeva fama di guarire in brevissimo tempo le ischialgie. Il paziente venne da costui sottoposto per circa due ore ad un'applicazione locale rivulsiva, estremamente dolorosa, la quale provocò un'intensa rubefazione di tutto l'arto inferiore destro.

Il vantaggio ne fu scarso. Tuttavia l'ammalato, costretto dal bisogno, ripigliò alla meglio le sue occupazioni, avendo ottenuto dai suoi padroni di essere adibito alla sorveglianza, e quindi di stare immobile la maggior parte della giornata.

La persistenza dei dolori indusse però di nuovo l'ammalato a ricorrere per altre due volte (fine del gennaio, metà febbraio 1904) all'empirico sopra accennato, il quale ripetè l'identica cura, ma sempre con delusione del povero paziente. La prova di parecchi altri linimenti e medicine essendo fallita, l'ammalato ricorse alle mie cure il 30 marzo 1904.

Raccolti i presenti dati anamnestici, procedo, insieme al mio collega dottor Conti, all'esame obbiettivo dell'ammalato, ed eccone i risultati:

Uomo di alta statura, magro, pallido, con canizie precoce, e muscolatura piuttosto esile. Si tiene alquanto incurvato sulla persona, col tronco inclinato a destra; il bordo costale destro è ravvicinato al bacino di questo lato; la colonna lombare descrive una curva con concavità a destra; la piega della natica destra discende più in basso di quella sinistra, e tutta l'anca sinistra è sollevata e come portata in avanti. L'ammalato è dunque inclinato a destra e presenta da questo lato, per dirla con Brissaud " l'attitude d'un individu qui porte un seau d'eau à bout de bras, en évitant de se mouiller „.

Una simile attitudine l'ammalato la conserva quando lo si inviti a camminare; non si osserva nè *steppage*, nè *talonnement*, nè alcun grado di atassia.

La regione glutea destra è profondamente atrofica; la consistenza è diminuita, ed è facile riscontrare il tessuto muscolare sostituito da un tessuto adiposo; una spiccata atrofia colpisce pure tutto l'arto inferiore destro. La forza muscolare è discretamente conservata; i movimenti di flessione, di estensione, di adduzione, di abduzione sono eseguiti abbastanza bene, limitati in parte anche dall'insorgenza del dolore. Tutti e due gli arti inferiori presentano delle varici le quali prevalgono a destra, specie nel territorio della safena esterna.

Interrogato sulla natura dei suoi dolori, l'ammalato dice che essi sono si può dire continui, ma che però col riposo e durante la notte si mitigano assai, sì da concedergli il sonno. Viceversa si acerbano grandemente in tutti i movimenti, in tutti i cambiamenti di posizione.

I punti di elezione pel dolore sia spontaneo, che provocato dai movimenti, sono (naturalmente sempre a destra), il punto lombare, l'iliaco, il trocanterico, la metà della faccia posteriore della coscia, il polpaccio, il malleolo esterno. Questo dolore sordo, profondo, che non subisce irradiazioni, nè alla faccia anteriore della coscia, nè agli organi genitali, è di quando in quando esacerbato da trafitture (dolori lancinanti). L'ammalato avverte allora un indolenzimento generale, una sensazione di freddo e di formicolio in tutto l'arto. I punti di Valleix sono poco definiti, eccezione fatta, almeno in parte, per il punto lombare, trocanterico e malleolare esterno. Positivo il sintomo di Lasègue. Ad un esame abbastanza grossolano dello stato della sensibilità, che si fa specie in corrispondenza dai punti dolorosi accennati dall'ammalato, si riscontra una ipoestesia tattile e dolorifica più o meno manifesta.

Senso di posizione conservato in ciascuno dei segmenti dell'arto. Sensibilità elettrica diminuita. L'elettrodiagnosi segna una diminuzione dell'eccitabiltà elettrica faradica, ed una ipereccitabilità galvanica senza inversione polare.

Riflessi rotulei vivi, uguali dai due lati. Il riflesso del tendine di Achille esiste pronto da ambo i lati. Riflesso cremasterico normale. Non clono del piede; non segno di Babinski. Nessun disturbo degli sfinteri. Non segno di Argyll Robertson. Esame delle urine negativo per la ricerca dell'albumina e del glucosio.

Visceri toracici ed addominali normali.

L'ammalato non soffre di emorroidi, nè di stitichezza.

Data la sintomatologia sopradescritta, conclusi trattarsi di un caso di neurite sciatica con scoliosi omologa, e mancandone una eziologia ben evidente, l'attribuii a probabili varici interne, compromettenti l'integrità del nervo-sciatico.

Poichè le numerose cure già tentate erano tutte riuscite vane, ricorsi

senz'altro al trattamento elettrico, che nelle ischialgie mi dà abitualmente ottimi risultati.

Nei primi 15 giorni d'aprile l'ammalato fece una diecina di applicazioni elettriche; ne ebbi un po' di miglioramento, ma non quale poteva desiderarsi. Somministrai allora all'ammalato, già arterio-sclerotico e con tendenza artritica, una buona dose di ioduro di potassio e continuai le applicazioni elettriche.

Procede il miglioramento, ma sempre limitato, cosichè l'ammalato solo con molta fatica può recarsi al lavoro.

Conoscendo a prova l'ostinatezza delle sciatiche collegate a varici, per tutto il mese di maggio continuo le applicazioni elettriche in numero di 3 ogni settimana e vi associo una cura ricostituente arsenicale e stricnica. Alla fine del mese il trofismo muscolare è alquanto migliorato, i dolori sono diminuiti, ma persiste la scoliosi omologa e l'ammalato non si può certo dire guarito. Egli però abbandona ogni cura.

Si ripresenta a me, ancora ricurvo nella persona ed inclinato a destra il giorno 22 ottobre; mi dice che nei cinque mesi di sua assenza, egli, sebbene abbia continuato a lavorare, non fu però mai libero dalla sua ischialgia; aggiunge che si è fatto ancor più vivo il dolore alla regione lombare, e che per di più esso si è ora anche esteso alla linea mediana, in corrispondenza della terza e quarta vertebra lombare.

La percussione in tale regione non provoca dolore. Mi insorse però il dubbio che qualche processo patologico profondo interessante le meningi o le radici spinali, potesse essere in atto, e subito proposi all'ammalato la puntura lombare, che egli però rifiutò in modo assoluto. L'unica risorsa che mi rimaneva era quella di interrogare la sensibilità obbiettiva; e tale ricerca non fu infruttuosa poichè mi dette il seguente reperto:

Sulla faccia posteriore dell'arto inferiore destro esiste una zona di ipoestesia profonda (specie per la sensibilità dolorifica) sotto forma di un nastro mediano; esso parte dalla piega della natica, si dirige in basso, attraversa la regione poplitea e la faccia posteriore della gamba, finchè col suo margine interno viene a terminare al malleolo interno. Al disotto del poplite poi, questa zona ipoestetica perde la sua forma di nastro e va sempre più allargandosi poichè il suo margine esterno si sposta all'infuori ed in avanti fino a raggiungere la faccia antero-esterna della gamba (nella sua metà inferiore) ove con decorso obliquo interno va a terminare alla base del 1° metatarso. Le cinque dita del piede e la sua faccia dorsale, collocata all'infuori del margine sopradescritto, presentano un'identica ipoestesia, che va a confondersi con quella della faccia antero-esterna della gamba. La faccia plantare del piede è pure tutta profondamente ipoestetica, eccettuato una piccola porzione mediana e posteriore situata lungo il suo margine interno, ove l'ipoestesia non è così spiccata. Un'altra striscia di ipoestesia meno profonda di quella ora descritta, ma pure ben definita, ne segue lo stesso tragitto, occupando posteriormente il suo bordo esterno, portandosi con questo alla faccia antero-esterna della gamba, fino ad occupare il margine interno e posteriore del piede.

La restante parte della gamba e della coscia presenta essa pure, sebbene in minor grado, una diminuzione delle varie forme della sensibilità obbiettiva: tale diminuzione risale in alto, alla regione inguinale e glutea, esaurendosi in una zona debolmente iperestetica che circonda il bacino ed il cui limite superiore è formato da una linea che si estende dalla cresta iliaca al margine superiore del pube.

Sensibilità perfettamente integra alla faccia interna delle natiche e delle coscie, regione perineale, contorno dell'ano, ed organi genitali.

Lo stesso dicasi per l'arto sinistro e per tutta la restante parte del corpo.

Le alterazioni della sensibilità, quali le ho ora descritte e quali furono più volte verificate con ripetuti esami, mentre da sole bastavano ad escludere una forma isterica (contro la quale già parlava tutto il complesso sintomatico) non erano evidentemente quelle che sogliono riscontrarsi nella comune ischialgia.

Limitandoci a considerare le due zone di ipoestesia profonde occupanti la faccia posteriore della coscia, la gamba ed il piede, è manifesto che esse non corrispondono al territorio di innervazione periferica del nervo sciatico e neppure a quello del piccolo sciatico la cui nevralgia così di frequente si associa a quella del primo.

Una lesione del plesso sacrale, che sarebbe direi quasi impossibile concepire così circoscritta da rispettare le altre branche che ne emanano (fra le quali quelle che si distribuiscono agli organi genitali) non darebbe inoltre ragione dell'ipoestesia interessante la faccia anteriore della coscia, sotto il dominio dei nervi lombari.

Solo risalendo più in alto, ad una sede radicolare, possiamo ritrovare l'interpretazione anatomica dei disturbi sensitivi.

La topografia radicolare dell'affezione appare infatti evidente.

Le due zone di ipoestesia profonda a forma di nastro corrispondono al territorio della 2ª e 1ª radice sacrale, e coincidono in gran parte collo schema di Kocker. La restante ipoestesia dell'arto inferiore cade nel dominio della 4ª, 3ª, 2ª radice lombare, mentre l'iperestesia corrisponde a quello della 1ª lombare.

È perfettamente integro il territorio della 3ª, 4ª, 5ª radice sacrale. Questo dato che coincide colla mancanza dei disturbi degli sfinteri e coll'unilateralità della lesione, ci permette di escludere in modo sicuro un'affezione del cono terminale.

Solo un processo poco esteso a livello della coda equina, solo una meningite radicolare circoscritta ad un fascio di radici può spiegarci la singolare sindrome morbosa. Siamo adunque in presenza di una *sciatica radicolare unilaterale.*

Quale l'eziologia? Mi mancava l'indizio, spesse volte prezioso, fornito dalla puntura lombare; lesioni delle vertebre non ne esistevano; pensai di nuovo alla sifilide, di cui è ben nota la predilezione per la regione della coda equina, ed interrogai ancora una volta l'ammalato a questo riguardo, dimostrandogli tutta l'importanza della mia domanda.

In perfetta buona fede egli mi rispose che non aveva mai sofferto di sifilide; che però 14 anni or sono, nel 1890, ebbe un'ulcera all'estremità superiore del glande, ulcera unica, quasi indolente, durata circa un mese, che un medico si limitò a causticare senza prescrivere nessun'altra cura, nè pronunciando alcuna diagnosi. Alla distanza di circa un anno dall'ulcera, comparvero macchie rossastre su tutta la superficie del tronco, macchie durate circa una settimana, che spontaneamente scomparvero, e che l'ammalato attribuì ad una manifestazione di *calore.*

Seppi ancora che la moglie dell'ammalato ebbe due aborti.

Non si poteva adunque esitare per la diagnosi retrospettiva di una pregressa sifilide, di una di quelle forme di sifilide ignorata, che purtroppo sono tanto frequenti.

E la prova indubbia che tale infezione, rimasta per così dire latente

fino ad un anno fa, si manifestava ora colla sindrome dolorosa dell' arto inferiore destro, che si trattava cioè di una *meningo-radiculite, specifica, sifilitica*, l'ebbi nel fatto che, intrapresa subito una cura mercuriale (associata ad una cura iodica) fin dai primi giorni ebbi un notevolissimo miglioramento, tramutatosi poi, dopo circa un mese, in completa guarigione.

Infatti scomparvero i dolori, scomparve l' atrofia, si ripristinò quasi integralmente la sensibilità obbiettiva, i movimenti ritornarono liberi; una leggiera scoliosi con concavità a destra, ed un leggiero indolenzimento della regione lombare destra rimasero uniche vestigia della tenace e dolorosa affezione patita, vestigia che in seguito quasi completamente scomparvero esse pure.

Il caso sopra riferito riesce interessante ed istruttivo sotto parecchi riguardi.

Esso è un bell'esempio di sciatica radicolare unilaterale, varietà solo recentissimamente descritta, come già ebbi a dire nella prima parte della presente Nota, trattando della classificazione delle varie forme di ischialgia.

Certo non si tratta di un'affezione nuova, e neppure, voglio credere, enormemente rara. Se essa potè così a lungo sfuggire all'attenzione degli osservatori, due me ne sembrano i motivi: anzitutto la mancata cognizione della topografia radicolare della sensibilità negli arti inferiori, che fu ben definita solo in questi ultimi tempi; in secondo luogo la soverchia importanza che, nei casi di ischialgia, si è sempre data ai fenomeni dolorosi accusati dagli ammalati, troppo spesso sorvolando sulle manifestazioni patologiche della sensibilità obbiettiva.

Gli autori classici vi dedicano infatti poche parole; premesso che è impossibile fissare il determinismo etiologico dei disturbi della sensibilità obbiettiva, accennano alla possibile presenza di un'ipoestesia o di un'anestesia variabile dall'isolotto di piccole dimensioni fino alle ampie zone occupanti talvolta tutta la superficie dell'arto. Parlano pure di una possibile iperestesia, sintomo iniziale, che condurrebbe poi, secondo Nothnagel, all'ipoestesia per esaurimento passeggiero dei centri sensitivi sovraccitati dai vivi dolori.

Tuttavia i disturbi obbiettivi della sensibilità, difficili e talora anche impossibili a determinarsi, sono sempre relegati in seconda linea, ed è già molto se sono ricordati.

Fu appunto seguendo questo indirizzo che io pure trascurai in principio quell'attento e minuto esame della sensibilità che mi doveva dare in seguito un reperto così singolare ed inaspettato.

Poichè l'esistenza di una sciatica a tipo radicolare unilaterale è ormai accertata, appare evidente come per l'avvenire, in tutti i casi di ischialgia, sia indispensabile una paziente ricerca dello stato della sensibilità obbiettiva. Questa sola infatti (oltre la puntura lombare) ci può fornire il criterio differenziale fra sciatica tronculare e sciatica radicolare. Solo la constata-

zione di alterazioni della sensibilità a tipo radicolare ci permette di risalire ad una esatta localizzazione della lesione, la quale ci è poi guida preziosa per il giudizio prognostico, e spesso anche per il criterio patogenetico e terapeutico.

Nel mio caso invero la localizzazione di una meningite radicolare circoscritta alla regione della coda equina mi diede tosto a dubitare di un'eziologia sifilitica, e fu solo in seguito a ciò che potei essere informato dell'ulcera pregressa; ed ecco che la terapia mercuriale in pochi giorni riesce a debellare la tormentosa malattia che si trascinava ostinata da sì lungo tempo.

Anzi a questo proposito non è forse senza interesse il notare l'insuccesso di una cura con ioduro di potassio intrapresa, sotto altro criterio, fin dai primi mesi della malattia.

A ragione adunque Dieulafoy le tante volte ripete che negli accidenti anche tardivi della sifilide, è indispensabile molto più dell'ioduro, una cura mercuriale.

Un ultimo fatto mi sembra degno d'essere posto in rilievo.

Nel caso di sciatica radicolare unilaterale, di origine sifilitica, riferito da Lortat-Jacob e da G. Sabaréanu esisteva una scoliosi omologa e l'esagerazione del riflesso achilliano.

Anche nel mio caso riscontravasi una scoliosi omologa col riflesso del tendine di Achille ben conservato.

Se consultiamo l'importante articolo dedicato da Dieulafoy alle sciatiche sifilitiche, troviamo in parecchi dei casi ivi citati, la scoliosi omologa, i riflessi tendinei esagerati, e talora anche il clono del piede. Non si parla che di volo dei disturbi della sensibilità obbiettiva, e non si accenna certo ad una topografia radicolare, cosa del resto impossibile data l'epoca a cui quei casi risalgono.

Ora se da pochi dati è pericoloso il voler trarre delle deduzioni scientifiche, è tuttavia lecito lo studiarne i rapporti, il notarne le coincidenze.

Ed una prima coincidenza (posta in rilievo anche da Lortat-Jacob e Sabaréanu) noi la notiamo fra *sciatica radicolare* e *scoliosi omologa;* una seconda fra *scoliosi omologa* ed *eziologia sifilitica.*

Data la patogenesi, ancor tanto oscura della scoliosi omologa, non è forse logico il domandarsi se, almeno in alcuni casi, questa non si debba riferire ad una lesione meningo-radicolare, sede preferita dei processi specifici?

Sta alle osservazioni ulteriori il risolvere l'interessante quesito.

Bergamo, 20 dicembre 1904.

IV.

ISTITUTO OFTALMICO DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. F. BUSINELLI

Oftalmoplegia totale ed atrofia del nervo ottico d'origine traumatica

per il dott. G. PUCCIONI, aiuto clinico, libero docente.

Le paralisi dei muscoli oculari possono interessare un muscolo soltanto oppure diversi muscoli contemporaneamente ed in combinazioni differenti. La più comune è quella che colpisce i muscoli innervati dall'oculomotore; di qui la distinzione di *oftalmoplegia esterna* quando la paralisi è localizzata ai muscoli oculari ed all'elevatore della palpebra superiore, restando integri lo sfintere della pupilla ed il muscolo ciliare; di *oftalmoplegia interna* quando invece sono interessati i muscoli interni e liberi i muscoli esterni. Si ha poi la *oftalmoplegia* totale quando alla paralisi completa dell'oculomotore si associ quella del 4° e 6° paio (patetico ed adducente).

Queste paralisi sono determinate da lesione dei respettivi nervi in qualunque punto del loro decorso; cioè dall'inizio di essi nella corteccia cerebrale fino alla loro terminazione nel muscolo ed anche in questo medesimo. Per la sede della lesione si hanno paralisi endocraniche (corticali, nucleari, fascicolari, basilari) e paralisi orbitali nelle quali la lesione colpisce il tronco nervoso e le sue ramificazioni, dal punto d'ingresso del nervo nell'orbita attraverso la fenditura orbitale superiore fino nel muscolo stesso.

Quanto alla natura della lesione essa può essere primitiva nei nervi e nei loro territori d'origine, in seguito ad infiammazione o degenerazione delle loro fibre, oppure secondaria ad alterazione delle parti vicine come essudati, ispessimenti del periostio, tumori, emorragie, alterazioni dei vasi (ateromasia, trombosi ecc.).

La etiologia è in rapporto frequentemente con la sifilide, la tubercolosi, la tabe, con alterazioni diverse della base del cranio (specialmente fratture), con malattie acute infettive, ecc.

Le lesioni dei muscoli oculari nel loro tragitto intraorbitario sono causate principalmente da traumi diretti e, come vedremo, sopratutto da strumenti a punta.

Un caso clinico che ho avuto la opportunità di osservare all'Ambulatorio del Regio Istituto Oftalmico, e che mi è sembrato, specialmente dal lato medico

legale meritevole di essere conosciuto, mi ha offerto la occasione di percorrere la letteratura ottalmologica su questo argomento dal 1870 fino ad oggi, e dall'insieme dei casi pubblicati, abbastanza scarsi, trarre alcune considerazioni.

Secondo le mie ricerche bisogna arrivare fino all'anno 1891 per trovare il primo caso di *ottalmoplegia totale* da lesione diretta nella cavità orbitaria. Esso è dovuto a Pfalz (1) il quale ebbe ad osservare un fabbroferraio, con paralisi completa di tutti i muscoli interni ed esterni non eccettuato l'elevatore della palpebra superiore, in seguito ad una ferita da punta penetrante nell'orbita attraverso i tessuti della regione dell'angolo interno dell'occhio per la profondità di 8-9 mm. Il bulbo era sporgente, l'acutezza visiva ridotta ad $1/3$, il campo visivo concentricamente ristretto per il bianco e per i colori bleu, rosso, verde; la pupilla era dilatata ed immobile; la sensibilità del viso era uguale da ambedue i lati, quella della congiuntiva e della cornea leggermente diminuita dal lato delle lesione.

La corrente elettrica e le iniezioni sottocutanee di stricnina eseguite per un periodo non interrotto di circa 3 settimane rimasero senza effetto. Il malato stava per abbandonare la clinica quando Pfalz, volendo constatare la presenza delle doppie immagini, fissò alla fronte con delle striscie di cerotto la palpebra superiore.

Il giorno dopo (?) la pupilla era ritornata al suo diametro normale, il globo dell'occhio potè riprendere i suoi movimenti di rotazione e la palpebra superiore era ritornata nelle primitive condizioni, l'acutezza visiva risalita ad $1/3$ e la sensibilità della congiuntiva ristabilita.

L'autore ammette la ipotesi di una emorragia intraorbitaria proveniente dalla vena oftalmica che comprimesse il 3°, 4° e 6° paio, come pure i rami ciliari all'angolo interno della fenditura orbitale superiore dove tutti i nervi sono vicini gli uni agli altri, ed attribuisce una grande influenza sulla guarigione al fatto di avere tenuto aperto l'occhio con striscie di cerotto e precisamente in grazia dello stimolo luminoso sulla retina (?).

Nulla ci dice l'A. sulle condizioni delle membrane interne dell'occhio subito dopo il trauma.

Straub (2) nello stesso anno ebbe ad osservare due casi di ferita della cavità orbitaria da colpo di baionetta. Nel 1° la punta dell'arma si era introdotta nella fenditura orbitale superiore dando luogo ad ottalmoplegia esterna ed interna e cecità assoluta ed istantanea. Nel 2° una emorragia retrobulbare aveva determinato una forte sporgenza del globo oculare, ischemia della retina, perdita della funzionalità visiva, paralisi completa dell'oculomotore e dell'adducente.

Un terzo caso (5) venne pubblicato da Norman-Hansen nel Centralbl. f. prakt. Aug., p. 353, 1895. Si trattava di una ferita da revolver del calibro di 7 mm. e penetrante 3 cm. all'angolo orbitario esterno di destra attraverso l'osso

zigomatico. Comparve subito dopo una completa *oftalmoplegia*, ed all'esame oftalmoscopico l'A. potè osservare estese emorragie, mentre a sinistra esisteva un pallore della papilla ed una anestesia del nervo sopraorbitale. Dopo il riassorbimento del sangue nell'interno dell'occhio l'esame oftalmoscopico dimostrò una rottura della coroide in vicinanza della papilla e successivamente segni evidenti d'una atrofia completa del nervo ottico.

Hansell e Spiller (7) presentarono alla Società Ottalmologica di Filadelfia nell'anno 1898 due malati: il primo di essi aveva ricevuto sei mesi prima una ferita penetrante dell'orbita attraverso la palpebra inferiore di destra per mezzo di una punta ferrata di un ombrello. Dopo il trauma comparve immediatamente una ottalmoplegia di tutti i muscoli esterni ed interni ed una paralisi di un ramo nervoso del trigemino, del faciale ed una emiplegia dal lato opposto.

All'esame ottalmoscopico leggero edema della papilla. La contemporanea paralisi dei muscoli oculari stava per gli AA. a dimostrare che i nervi erano stati colpiti nella fessura sfenoidale. La emiplegia crociata deponeva per una lesione della parte superiore della metà destra del ponte, oppure del peduncolo cerebrale destro, oppure della parte inferiore della capsula interna di destra (?)

Il secondo era stato colpito al lato interno del margine orbitario superiore ed esisteva una depressione ossea che faceva ritenere una frattura della parete anteriore del seno frontale.

Alcuni giorni dopo il trauma il paziente accusò diminuzione dell'acutezza visiva, diplopia, e contemporaneamente immobilità dell'occhio, anestesia in corrispondenza del nervo sopraorbitale, nessun accenno di ptosi; al contrario dilatazione ed immobilità della pupilla, paralisi dell'accomodazione, estese emorragie retiniche. La paralisi del nervo sopraorbitale cessò contemporaneamente alla cicatrizzazione della ferita e la ottalmoplegia esterna ed interna insieme al graduale riassorbimento del sangue nell'orbita.

Finalmente Goldzieher (8) alla Società degli Ospedali di Budapest (seduta del 12 febbraio 1902) presentò un fanciullo affetto da cecità assoluta e paralisi completa dell'oculomotore, in seguito ad una ferita prodotta da un portapenne acuminato penetrante nella cavità orbitaria a livello della estremità esterna del margine orbitario superiore.

Dopo il trauma esisteva un esoftalmo abbastanza rilevante; all' esame oftalmoscopico pallore della papilla e tortuosità delle vene retiniche. L'A. ammette l'ipotesi che la punta dello strumento feritore avesse sezionato l'oculomotore ed il nervo ottico nel punto d'ingresso nell'orbita.

Degli altri casi (vedi n. 3, 4, 6 della bibliografia in fine) non ho creduto tener conto perchè poco o nulla interessanti.

* * *

Ed ora eccomi a riferire il caso da me osservato.

Storia clinica. — F..... I....., di anni 64, non ha mai sofferto alcuna malattia degna di nota. Suo padre morì ad 84 anni di affezione cardiaca; la madre giovanissima di cholera. Maritata a circa 20 anni, ha avuto 9 figli, sei dei quali

Fig. 1.

morirono in età inferiore agli 11 mesi, il settimo a 4 anni probabilmente d'infezione intestinale. Gli altri due figli hanno goduto e godono tuttora ottima salute.

Non ha mai sofferto alcuna malattia agli occhi e la funzionalità visiva tanto nel destro come nel sinistro era perfetta. Circa la presente infermità racconta che la sera del 4 novembre trovandosi in casa con suo marito ubbriaco, ricevè da questi un colpo di cannello di pipa nella parte interna dell'arcata sopraorbitaria di sinistra e questo colpo fu così violento che provocò forte dolore ed emorragia di una certa importanza, tanto che fu condotta all'ospedale di S. Antonio per la opportuna cura.

Il chirurgo di guardia disinfettò la ferita, eseguì l'emostasi ed applicò una medicatura antisettica leggermente compressiva.

Due giorni dopo, cioè il 6 novembre 1904, si presentò all'ambulatorio della Clinica nelle seguenti condizioni.

Esame obiettivo. — In corrispondenza della regione interna del solco oculo-palpebrale esisteva una lesione di continuo, di figura quasi circolare, a margini frastagliati, estesa circa 4 o 5 mm., interessante la pelle ed i tessuti profondi, ed attraverso la medesima fuoriuscivano dei piccoli frammenti di tessuto grassoso.

Eseguita la toilette della regione con le solite regole dell'asepsi, introdussi uno specillo ottuso attraverso la ferita e potei osservare che essa si estendeva in profondità per circa 4 cent. ½ nella cavità dell'orbita, con direzione leggermente obliqua dall'avanti all'indietro e dall'alto al basso.

La palpebra superiore di colorito bluastro per ecchimosi era completamente abbassata e ricopriva quasi per intero il globo oculare che era fortemente spinto in avanti: sollevando col dito la palpebra superiore, si vedevano sulla congiuntiva bulbare e su quella del fornice inferiore delle piccolissime emorragie; queste emorragie sottocongiuntivali divennero più evidenti nei giorni successivi e corrispondevano per la loro posizione alle inserzioni tendinee dei muscoli retti; il globo oculare perfettamente immobile e nella posizione mediana; la cornea perfettamente trasparente e sensibile, l'iride di colorito castagno scuro non mostrava alterazioni di struttura; essa però non reagiva nè allo stimolo luminoso nè alla accomodazione e la pupilla si trovava in uno stato di media dilatazione. Mancava la reazione consensuale. La funzionalità visiva era completamente perduta ed anche il più forte stimolo luminoso non veniva neppure debolmente avvertito. All'esame oftalmoscopico nessuna opacità dei mezzi trasparenti (lente-vitreo) e neppure la più piccola alterazione a carico della coroide, della retina e del nervo ottico; non esisteva in altre parole la più piccola differenza fra il reperto oftalmoscopico dell'occhio sinistro, colpito dal trauma, e quello di destra la cui funzionalità era normale: $V = 1$ (vedi fig. 1) *.

Furono applicati degli impacchi caldo-umidi, ripetuti nella giornata, ed una fasciatura leggermente compressiva.

La lesione di continuo cicatrizzò per seconda intenzione, senza la più piccola traccia di suppurazione nel termine di pochi giorni, ed anche l'esoftalmo e le emorragie sotto-congiuntivali andarono progressivamente riducendosi, ed alla fine di novembre, cioè dopo 26 giorni dal trauma, erano, si può dire, scomparsi.

Contemporaneamente a questi fenomeni si poterono a poco a poco osservare alcuni limitatissimi movimenti di rotazione del globo oculare in alto, in basso ed all'interno; mancanza assoluta di rotazione verso l'esterno. Anche il movimento di elevazione della palpebra superiore cominciò a comparire, ed esso veniva favorito dalle contrazioni del muscolo frontale col quale la palpebra aveva contratto aderenze, per briglie cicatriziali formatesi nei tessuti sottocutanei durante il processo di guarigione della ferita. L'esame oftalmoscopico rimase assolutamente negativo per circa quattro settimane, dopo di che si rese appariscente un certo grado di pallore della papilla ottica con assottigliamento dei vasi arteriosi.

Questo pallore e la riduzione nel calibro vasale andarono progressivamente aumentando ed oggi cioè dopo 45 giorni dalla lesione si hanno i sintomi oramai manifesti di una atrofia discendente. La reazione pupillare diretta è abolita, mentre comincia invece a manifestarsi un leggerissimo grado di dilatazione e di restringimento quando si chiude l'occhio destro e poi lo si esponga alla viva luce (reazione consensuale). La sensibilità cutanea della faccia dal lato colpito non ha mostrato differenze con il lato sano.

I movimenti di rotazione del globo oculare in alto, in basso ed all'interno vanno facendosi sempre più manifesti, come pure il movimento di elevazione della palpebra superiore: è ancora abolito o per lo meno poco manifesto il movimento di rotazione all'esterno (vedi fig. 2).

* * *

Considerazioni. — Se noi per un momento portiamo la nostra attenzione alla comparsa quasi immediata della paralisi completa di tutti i muscoli dell'occhio, alla cecità istantanea, alla emorragia abbastanza grave avvenuta in

* NB. La fotografia venne eseguita circa 20 giorni dopo il trauma, quando cioè l'esoftalmo si era notabilmente ridotto e la palpebra superiore poteva leggermente sollevarsi di nuovo.

primo tempo, all'esoftalmo consecutivo, alle emorragie sottocongiuntivali comparse nei giorni successivi, alle ecchimosi palpebrali, alla direzione e profondità della ferita che potemmo esattamente determinare mediante la specillazione, noi possiamo, almeno in linea di probabilità, ammettere che due cause hanno agito contemporaneamente, e cioè una lesione diretta del nervo ottico

Fig. 2.

in vicinanza del forame ottico ed una lesione dell'arteria oftalmica; oppure una lesione soltanto di quest'ultima con ematoma retrobulbare, paralisi dei muscoli oculari esterni ed interni da compressione ed arresto istantaneo della conducibilità nervosa in seguito ad emorragia nello spazio intravaginale del nervo ottico.

Noi non abbiamo dati precisi per attribuire a tutte e due le cause, oppure ad una soltanto, gli effetti del trauma sofferto, perchè tanto nel primo come nel secondo caso, si può avere un reperto oftalmoscopico assolutamente negativo, associato ad amaurosi completa ed istantanea.

Possiamo invece stabilire con certezza, ammettendo la concomitante lesione diretta del nervo ottico, che questo sia stato colpito al di dietro del punto di penetrazione dei vasi centrali e non in vicinanza del loro punto d'ingresso nel globo oculare, perchè la esperienza clinica (De-Wecher) dimostra in questo ultimo caso all'esame oftalmoscopico la scomparsa più o meno completa dei vasi papillari ed una distinzione poco marcata dei margini del disco ottico dal resto della membrana nervosa. Al contrario, quando il nervo ottico sia leso al

di dietro, cioè in vicinanza del forame ottico, la integrità dell'immagine oftalmoscopica è quella che colpisce a prima vista, ed è assolutamente necessaria una osservazione diligente e continua per vedere dopo 20 o 30 giorni comparire un pallore della metà esterna o temporale della papilla che costituisce il sintomo precursore di una atrofia discendente a decorso più o meno rapido.

Tenendo sempre presente l'andamento clinico della malattia, risulta come con la graduale scomparsa dell'esoftalmo, dovuta al riassorbimento del sangue stravasato nella cavità orbitaria, venisse a mancare la compressione diretta sopra alcuni rami muscolari dell'oculomotore e quindi a poco a poco ad essi restituita, sebbene entro certi limiti, la funzionalità completamente perduta.

Fa eccezione il nervo oculo-motore esterno il quale non ha, almeno per ora, tendenza ad imprimere movimenti energici al muscolo retto esterno; però è molto probabile od almeno verosimile che col tempo oppure mediante lo stimolo della corrente elettrica convenientemente applicata, possa anch'esso gradatamente riprendere la sua funzione.

Dall'insieme dei casi clinici pubblicati fino ad oggi e che abbiamo passato rapidamente in rassegna noi possiamo trarre alcune considerazioni sia rispetto agli agenti causali, agli effetti da loro prodotti, al decorso della malattia, al giudizio prognostico, ecc

Noi infatti abbiamo potuto rilevare che nel maggior numero di casi l'arma adoperata era da punta (lima di ferro, baionetta, punta ferrata di ombrello, portapenne, cannello di pipa, ecc.); soltanto in un caso la ferita era dovuta ad un proiettile d'arma da fuoco di piccolo calibro. Si capisce come questi istrumenti acuti possano facilmente introdursi attraverso i tessuti molli della cavità orbitaria e determinare gravi lesioni sia direttamente sui nervi sia sui vasi sanguigni e quindi la comparsa istantanea di paralisi e di emorragia di grado elevato; si capisce anche come il sangue possa facilmente infiltrarsi nel tessuto celluloadiposo dell'orbita, non trovando libera uscita all'esterno, e come in quasi tutti i casi appaia sui tessuti cutanei una lesione di poca importanza.

Data la posizione anatomica del nervo ottico e dell'arteria oftalmica nella cavità dell'orbita s'intende anche come le lesioni più gravi siano state quelle riscontrate in corrispondenza dell'angolo supero-interno al disotto dell'arcata sopraorbitaria. Non mancano però casi nei quali la ferita era situata al margine orbitario esterno superiore od inferiore.

In quasi tutti alla scomparsa dell'esoftalmo seguì un miglioramento lento ma progressivo dei fenomeni paralitici a carico dell'oculomotore e degli altri nervi dell'orbita come pure della funzionalità visiva, eccettuato quei casi nei quali si aveva avuto cecità istantanea attribuita dagli autori ad una lesione diretta del nervo ottico.

Non posso convenire con la opinione emessa da Pfalz che cioè lo stimolo luminoso, mediante l'apertura dell'occhio ottenuta con striscie di cerotto, possa

avere influito sulla guarigione del suo paziente, perchè è noto che lo stimolo luminoso agisce sull'organo visivo anche quando la palpebra sia completamente chiusa. Un esempio evidentemente dimostrativo lo abbiamo in quei casi di ectropion cicatriziale nei quali si eseguisce dapprima una tarsorafia o *blefarrorafia* come più giustamente dovrebbe dirsi, e dopo 7-8 mesi ed anche un anno una blefaroplastica. Ebbene l'acutezza visiva di questi occhi, tenuti artificialmente chiusi e spesso fortemente ambliopici per lesioni corneali, si trova quasi costantemente migliorata al momento della riapertura della rima palpebrale.

Nel caso di Pfalz mi sembra si debba piuttosto pensare ad una lesione funzionale di natura isterica anzichè organica. Infatti il ristringimento concentrico del campo visivo, la sproporzione fra il traumatismo relativamente leggero e gli effetti considerevoli sull'apparato motore, la guarigione istantanea della paralisi dei muscoli esterni ed interni, il ritorno all'acutezza visiva quasi normale pel solo fatto di avere tenuto aperto artificialmente l'occhio per un giorno, depongono più per questa ultima ipotesi.

La prognosi deve considerarsi relativamente buona per ciò che riguarda il ritorno alla funzionalità dei muscoli paralizzati; infatti in quasi tutti i casi si ebbe il miglioramento ed anche la guarigione della oftalmoplegia parziale o totale; quando invece si ebbe contemporaneamente una lesione diretta od indiretta del nervo ottico, con arresto istantaneo della sua conducibilità nervosa, la prognosi è sempre infausta, qualunque rimedio inefficace, e non tarderà a manifestarsi col tempo una atrofia discendente.

BIBLIOGRAFIA.

(1) PFALZ. *Ueber einen Fall von traumatischer totaler Ophtalmoplegia exterior et inferior und den Einfluss reflectorisch centraler Impuls auf die Heilung.* Klin. Monatsb. f. Augenheilk. S. 63, anno 1891.

(2) STRAUB. Riv. Jahresbericht für ophtalm., anno 1891.

(3) GOTTBERG. *S. Blindgeschossen beim Selbstmordversuch.* Arch. f. Aug. XXX. S. 193, anno 1894.

(4) LOURIER. *S. Ein Fall von Schussverletzung des Auges.* Medizinskoje Obozrenje XLIV, p. 494, anno 1894.

(5) NORMANN-HANSEN. *Eine Schussläsion Durch Orbita.* Centralbl. f. prakt. Aug. Dez. S. 353, anno 1893.

(6) M. RAUGÉ (de CHALLES). *Analyse d'un cas d'ophtalmoplégie traumatique.* Congrès Français de Chirurgie, 9 Sess., oct. 1895.

(7) HANSELL and SPILLER. *Two cases of unilateral total ophtalmoplegia.* College of Phys. of. Philadelphia, Ophth. Review, p. 141, 1898.

(8) M. GOLDZIEHER. *Ophtalmoplégie totale traumatique.* Soc. méd. des hôpitaux de Budapest. Séance du 12 fév. 1902. Ann. d'Oculist., anno 1902.

C. WERNICKE.

L'uomo che compendiava in sè l'antropologo, il profondo conoscitore dell' architettura del cervello, lo psicologo, lo psichiatra, il clinico delle malattie nervose, da pochi giorni non è più. Apparteneva a quella schiera gloriosa di filosofi della natura, veri portenti di scienza e di attività, i quali popolarono la Germania dal '60 fino ad oggi, epoca per quel fortunato paese fecondo di ingegni e di lavoratori, che gli storici dei secoli venturi paragoneranno al nostro periodo del rinascimento. Potè la Francia quasi nello stesso torno di tempo creare per la patologia nervosa un uomo geniale come Charcot. Ma nella terra tedesca quasi contemporaneamente Gudden eccelleva su tutti per le mirabili applicazioni dei suoi nuovi concetti sperimentali. Westphal gettava le basi della semejotica nervosa e dell'anatomia della tabe e della demenza paralitica; nè l'uno, nè l'altro però giunsero mai al pari di Wernicke a produrre tante e così molteplici scoperte nel campo della nobilissima fra le discipline mediche.

La morfologia dell'encefalo umano per lui non ebbe segreti; il solco occipitale anteriore sfuggito all'analisi minuta dell'Ecker, da lui ricevette vita. L'anatomia risvegliava subito in Wernicke la smania della interpretazione biologica, e l'attenzione risvegliata dallo studio di questo solco lo conduceva, in opposizione ai dogmi Darwiniani dominanti 25 anni fa, a negare all'uomo la discendenza diretta dagli antropoidi. Egli intravide, al pari e meglio di Vogt, che i cervelli di alcune scimmie del nuovo continente presentavano una somiglianza con quello dell'uomo ben maggiore che non i cervelli del gorilla e dell'orang. Onde arditamente enunciò che l'uomo derivava da scimmie americane: dottrina che allora sembrò audace e che oggi invece trova per ogni dove una pleiade di ammiratori.

Nel 1880 l'anatomia dell' encefalo cominciava appena a fare capolino nelle scuole. La mente di Teodoro Meynert, che ebbe tanti punti di contatto con quello di Wernicke, aveva poco prima felicemente intuito, dividendo le vie del piede da quelle della cuffia, il piano fondamentale della organizzazione cerebrale. Purtroppo il suo modo di esporre era talmente circonvoluto ed oscuro, che senza un volgarizzatore come Huguenin, le sue concezioni avrebbero sempre rappresentato qualche cosa di trascendentale. A Wernicke spetta il merito di aver parafrasato in un libro (*Lehrbuch der Nervenkrankheiten*), ove la sobrietà è pari alla chiarezza, l'andamento e il rapporto di numerosi fasci di centri nervosi. D'allora in poi i segreti della architettura del cervello cominciarono ad essere svelati. I punti più scabrosi, come ad esempio la regione tegmentale e quella del talamo, furono esposti al neofita con una semplicità senza pari. Le fibre arciformi del bulbo, il campo triangolare che da Wernicke ha nome, numerosi nuclei da altri trascurati ricevevano da lui nuova luce. Ma già da quelle pagine traspariva l'importanza del dover conoscere l'anatomia dell'organo malato per chi pretende di diventar clinico delle malattie nervose. Ed infatti fisiologia, patologia, casistica clinica, apodigmi didattici, sono meravigliosamente concentrati e fusi in quel libro che sembrerebbe fattura di persona matura negli anni, piuttosto che di un giovane non ancora assunto agli onori della cattedra. Eppure Wernicke non aveva bisogno del libro per essere conosciuto nel mondo scientifico, imperocchè otto anni prima e neanche trentenne, una grande scoperta lo aveva innalzato primo fra i primi, agli onori del trionfo. Una memoria pubblicata sotto un titolo più che modesto, nel 1874 (*Der aphasische Symptomencomplex*), segna infatti la pietra miliare di tutti gli studi e di tutte le ricerche sulle afasie, che d'allora in poi tormentarono la mente dei neuropatologi. Broca tre lustri prima aveva destato le meraviglie dei fisiologi con la scoperta del centro destinato a raccogliere le immagini motorie del linguaggio. Ma nessun sentore si aveva dell'altro centro non ejet-

tivo ma recettivo, dove si concentrano i ricordi delle parole udite ed al quale in parte, se non in tutto, è servile il lobulo di Broca. Wernicke trovò che in un'area abbastanza estesa del lobo temporale sinistro, risiedeva il centro (verbo-acustico) da lungo tempo postulato; e i sintomi determinati dalla distruzione del medesimo e descritti da lui col nome di afasia sensoriale entrarono trionfalmente nel dominio clinico.

Potranno i patologi d'allora in poi affannarsi alla ricerca di altri centri del linguaggio: le zone destinate alle immagini della scrittura e della lettura, formeranno ancora obbietto di amare controversie; ma il centro di Wernicke sta là da trent'anni, impiantato sull'area temporale di sinistra, tenace come un granito, perchè alla natura un suo ministro ha strappato ancora un segreto.

Ben a ragione quindi, or sono pochi mesi, nell'aula della Clinica di Breslavia, dove egli aveva raccolto tanti allori, donde erano usciti allievi che rispondono ai nomi di Sachs e di Mann, e dove accorrevano numerosi uditori d'ogni parte d'Europa, poteva, dico, a ragione Pick ricordare a tutti noi raccolti in Convegno scientifico, la scoperta fatta sei lustri prima, dal maestro purtroppo lontano. E tutti noi con solenne plebiscito facemmo plauso al nobile pensiero, che doveva suonare agli orecchi di Wernicke come un peana e purtroppo convertivasi ben presto in un laconico necrologio.

Nè ad altri che a lui si deve la dottrina, che forse concilierà guelfi e ghibellini, quali favorevoli, quali contrari all'esistenza di un centro autonomo (*girus angularis*) destinato alla percezione delle immagini letterali. Insistendo sul concetto che alla fissazione dei ricordi delle rappresentazioni visive non solo concorrono le reminiscenze delle immagini fissate sul lobo occipitale, ma eziandio quelle dei movimenti dei globi oculari, il cui centro risiede nel *girus angularis*. Wernicke ha dato alla funzione visiva un significato più complesso e più esteso. Ed è soltanto alla luce di concezione siffatta che possiamo spiegarci come l'abolizione del ricordo dei movimenti oculari consecutiva alla distruzione del giro angolare, tolga un elemento necessario ad integrare la funzione della visione, specialmente ove questa esiga, come accade nella lettura, una elaborazione più complessa.

Ma nella coltura di Wernicke lo psichiatra uguagliava il neuropatologo. Non egli, a mo' di altri, amava sciorinare in affrettate monografie la casistica clinica quotidiana; colla pazienza solenne dell'osservatore aspettava sempre, affinchè i suoi prodotti rivelassero la opera completa dell'artefice. Ogni tanto qualche nuova scoperta obbligava i clinici ad ammirare l'acutezza del suo spirito di osservazione, ed alla critica altro compito non restava che elogiarlo. Chi non ricorda la sua reazione pupillare emiopica e la descrizione della *polioencephalitis superior hämorrhagica*?

Eppure chi legge le pagine del *Grundriss der Psychiatrie* rimane perplesso se più ammirare il clinico indipendente o il pensatore profondo. Sdegnoso di ridurre a formule diagnostiche concrete tutti gli stati psicopatici, ebbe primo il coraggio di romperla in modo definitivo con l'andazzo di trasformare ogni delirio ed ogni stato abnorme della mente in una sindrome separata. Preferì e a ragione, di parlare di stati paranoici, e non di paranoia; combattè le pretese di elevare « l'amentia » a malattia autonoma; e in Germania primo e con argomenti clinici, si ribellò strenuamente al concetto Kraepeliniano della demenza precoce. Bisogna, sentenziava egli, possedere la sicurezza matematica dell'esito di una malattia, quando il predicato della diagnosi porta con sè i caratteri dell'ominoso. Ora Wernicke presentava esempi di malati affetti da una sindrome la quale avrebbe meritato la diagnosi di demenza precoce e che tuttavia avea terminato con una completa guarigione. Bramoso come era delle nette divisioni desunte, in mancanza di meglio, dalla pura analisi semejologica, preferì chiamare le catatonie di Kahlbaum o le demenze precoci di Kräpelin con l'appellativo di psicosi della motilità; e descriminandole in forme acinetiche, ipercinetiche e paracinetiche, dava loro il privilegio di appellativi indipendenti dall'esito. E con quella stessa felice intuizione con la quale aveva alla paranoia preferito il nome di stato paranoico, e concepita la confusione mentale come un episodio, tornò invece alla pura dottrina dei vecchi padri della psichiatria, specialmente di Krafft-Ebing; e volle perciò distinte col nome di psicosi allucinatorie o di allucinosi quelle forme di malattie mentali nelle quali non mancando

mai il disturbo sensoriale, può invece in via episodica intervenire ora un delirio paranoide, ora un disturbo confusionale.

Anche qui lo psichiatra non dimenticava mai i criteri anatomici; e come Meynert, si studiava di identificare il nome di malattia mentale con quello di malattia del cervello anteriore, e ricercare la causa di stati opposti della mente, come la mania e la melanconia, in disturbi antitetici del circolo cerebrale (iperemia, anemia); e perfino spiegare la peculiarità dei disordini motori degli isterici mediante il diverso modo di distribuirsi del circolo arterioso; così Wernicke mediante l'ipotesi della seiunzione (o della disgiunzione) si permetteva il conato titanico di interpretare la genesi dei deliri primordiali quale effetto inevitabile della interruzione di vie anatomiche preformate; sforzo metafisico forse, ma inevitabile dinanzi alla vera bancarotta che da questo punto di vista ha subìto la patologia cellulare. Ed aveva egli davvero ragione di lamentarsi (in una lettera scrittami poco tempo prima della sua morte) che fosse rimasta a metà la traduzione italiana del suo « Grundriss », così pingue di profondo sapere clinico e psicologico. Purtroppo dovetti rispondere che nella terra di Giambattista Vico ciò non sarebbe in altri tempi accaduto.

Così quest'uomo, le cui scoperte lo legano all'anatomia del cervello, alla psicopatologia, alla clinica dei morbi della mente e dei nervi, e che per ogni dove ha stampato orme davvero indelebili, ci ha abbandonato proprio quando, rubando una frase al nostro massimo poeta:

la colonna splendea come un faro.

E non è la Germania soltanto che piange la perdita irreparabile di un suo figlio glorioso; è la biologia che lo richiama invano, e da cui egli, neanche sessantenne, si distacca nel pieno vigore di quelle facoltà intellettuali, che largamente elargitegli dalla natura, aveano dato prodotti così meravigliosamente copiosi.

Roma, luglio 1905.

G. MINGAZZINI.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, *resp.*

(48)

Anno XII. Roma, settembre 1905 Vol. XII-M. (fasc. 9).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Scuola di Neuropatologia della R. Università di Roma
diretta dal prof. G. Mingazzini

Contributo clinico ed anatomico allo studio dei tumori del ponte

per il dott. GIOVANNI BIANCONE.

(*Continuazione e fine; vedi fasc. 8*)

La forma più conosciuta di emiplegia alterna è quella descritta fin dal 1856 da Millard-Gubler, nella quale sono paralizzati il faciale dal lato del tumore e le estremità dell'opposto lato. Questa emiplegia alterna si stabilisce in genere lentamente. Se il tumore comincia a svilupparsi nella regione del nucleo del faciale, fin dal principio si ha solo la paralisi del faciale anzi di alcuni suoi rami con reazione degenerativa il più spesso parziale, e soltanto più tardi sopraggiunge la paralisi crociata delle estremità. Ma si sono avuti anche dei casi nei quali dopo il faciale sono stati colpiti gli altri nervi originanti dal ponte, prima che si aggiunga la emiplegia controlaterale.

Se il tumore giace più nella regione delle vie piramidali può allora l'emiplegia crociata essere il primo sintoma, e solo più tardi sopraggiungere la paralisi del faciale. Finalmente i due sintomi possono svilupparsi contemporaneamente, se la via piramidale e la radice emergente del faciale vengono prese nell'istesso tempo. In quest'ultimo caso la lesione del faciale essendo periferica sono interessati tutti e due i suoi rami, anche il ramo frontooculare; e si trova allora completa reazione degenerativa.

Ma vi sono dei casi in cui il faciale può essere colpito nella sua via sopra-

nucleare di già incrociata, immediatamente prima del suo ingresso nel nucleo, ed allora naturalmente manca qualunque reazione degenerativa. Però l'origine nucleare è la più frequente a verificarsi per la ragione che il nucleo si prolunga attraverso una gran parte del ponte.

Non sempre però nei tumori di questa regione si ha l'emiplegia alterna col faciale, potendo in qualche caso (Oppenheim, Cantani) verificarsi una netta emiplegia cerebrale, in cui cioè dal lato crociato alla lesione pontina sono paralizzati il faciale senza il ramo frontooculare e le estremità. Questa evenienza si verifica nei casi in cui il tumore danneggia le vie motrici di conduzione nella porzione superiore del ponte, prossimalmente all'incrociamento delle fibre del faciale, per cui questo e le estremità vengono colpite dallo stesso lato.

In una seconda serie di casi di tumori unilaterali del ponte il carattere alterno della paralisi può venire a mancare per il fatto che la lesione si limita ai nuclei dei nervi pontini, per cui determina paralisi isolate o combinate del faciale, dell'abducente, dei muscoli oculari e del trigemino senza emiplegia crociata.

Nel mio caso la paralisi dei due faciali trova la sua spiegazione nelle alterazioni a carico dei nuclei corrispondenti; e come la paralisi del VII di destra era più accentuata di quello di sinistra, così anche le alterazioni nucleari erano più avanzate a destra. Come ordinariamente succede nelle paralisi nucleari del VII anche qui la paralisi era parziale essendo limitata al solo ramo inferiore, e si aveva la reazione elettrica degenerativa parziale.

Un'altra forma di emiplegia alterna che suole verificarsi nei tumori unilaterali del ponte e che per ordine di frequenza viene dopo quella di Gubler si ha, quando è paralizzato l'abducente corrispondente al lato della lesione e le estremità dal lato opposto. Questa forma può originarsi segnatamente quando il tumore sviluppasi in quel punto delle vie piramidali, attraverso il quale le radici dell'abducente fuoriescono dal ponte; nel qual caso manca in genere la paralisi associata dei movimenti di lateralità dei globi oculari, la quale invece ordinariamente si osserva quando la paralisi dell'abducente si deve alla lesione del suo nucleo pontino: questione questa che ho diffusamente trattato di sopra. Mi piace solo di aggiungere che la presenza di tale paralisi associata dei movimenti laterali dagli occhi prova che il tumore giace realmente nel territorio del ponte, mentre la semplice paralisi dell'abducente con paralisi crociata delle estremità può presentarsi anche in un tumore della base.

Nel mio caso la paralisi dell'abducente di destra e la paresi del sinistro non si deve ad alterazioni dei nuclei corrispondenti, i quali all'infuori di una lievissima diminuzione di volume nelle loro cellule non presentano altro di notevole, ma ad una degenerazione vera e propria delle sue fibre radicolari, le quali sono ridotte a pochissime fibre pallide, varicose e qua e là riassorbite: alterazioni queste più accentuate a destra, il che spiega il prevalere della paralisi da questo lato. E l'assenza della paralisi associata nei movimenti di lateralità dei bulbi

conferma una volta di più quanto ho già detto, che cioè essa manca quando la paralisi dell'abducente è dovuta a lesioni delle sue fibre radicolari.

La terza forma di emiplegia alterna, certamente la più rara, consiste in una lesione del trigemino dal lato del tumore con emiplegia crociata.

Per lo più l'affezione del trigemino è incompleta, e colpisce la porzione sensitiva in totalità o in parte, oppure soltanto la porzione motoria, o finalmente tutte due contemporaneamente, ma quasi mai in maniera che la paralisi e l'anestesia siano complete.

La lesione della porzione motoria si riconosce per la paralisi dei muscoli della masticazione dal lato del tumore, accompagnata da atrofia e reazione degenerativa; in alcuni casi però esiste solo una debolezza del massetere che può passare facilmente inavvertita.

La lesione della porzione sensitiva si riconosce dalla diminuzione della sensibilità nella metà della faccia corrispondente al tumore, o anche solo in una parte di essa, talora molto circoscritta, per esempio alla congiuntiva e alla cornea, come in un caso di Bruns. Talora fenomeni irritativi nel territorio del trigemio sensitivo, dolori, parestesie, possono rappresentare l'unico indizio della sua lesione, e precedere la diminuzione della sensibilità; così come una nevralgia del trigemino per lungo tempo può essere l'unico sintoma di un tumore del ponte (caso di Frèdet).

Sono possibili anche disturbi trofici nel territorio del trigemino, specialmente la *cheratitis neuroparalytica*, la quale fu constatata più volte nei puri tumori del ponte sia come sintoma isolato, sia associata ad una anestesia della congiuntiva e della cornea per lesione della prima branca del V, come nei casi di Oppenheim, di Bruns e di Macgregor. In genere però i disturbi trofici sembrano essere più frequenti nelle lesioni basilari che pontine del V.

Oppenheim fa osservare che può essere interrotta anche la via centrale sopranucleare del trigemino sensitivo, isolatamente (come nel caso di Wernicke), oppure là dove essa si è di già riunita con tutta la via di conduzione sensitiva per la metà crociata del corpo. Naturalmente allora l'ipoestesia si trova nella metà della faccia opposta al tumore.

3. *La emianestesia sinistra.*— I disturbi della sensibilità nei tumori del ponte, come in genere nelle lesioni cerebrali, sono più rari di quelli della motilità. Per lo più precedono fenomeni di irritazione sensitiva nelle estremità e spesso anche nella faccia, i quali dalle semplici parestesie possono giungere fino ai violenti dolori; ad essi seguono in genere ipoestesie ed anestesie. In rapporto alla diffusione dei medesimi si trovano quasi tutte le combinazioni che sono state citate per la emiplegia. Il caso più frequente è che si tratti di una emianestesia crociata, nella quale sono colpiti dalla paralisi sensitiva la faccia di un lato del corpo e gli arti dell'altro lato opposto alla sede del tumore.

Venne descritta anche una semplice emianestesia dal lato del corpo opposto

al tumore, raramente dallo stesso lato. In alcuni casi, nei quali il tumore era situato nella porzione prossimale del ponte, si aveva una emianestesia crociata al tumore di tutta la metà del corpo compresa la faccia. Non raramente le parestesie e le anestesie si localizzano in ambedue le metà della faccia e degli arti, o nelle sole braccia, o nelle sòle gambe, o in tre estremità. Di regola accanto all'emianestesia esiste la emiplegia dello stesso lato opposto al tumore; ed allora l'emianestesia può comparire contemporaneamente alla emiplegia, precederla o seguirla. Ma sono stati anche descritti alcuni casi di tumore unilaterale del ponte, nei quali paralisi e anestesia delle estremità non giacevano dallo stesso lato, ma la paralisi era controlaterale al tumore, l'anestesia omolaterale.

Secondo la dottrina predominante le vie di conduzione sensitiva sono situate nel ponte in corrispondenza della cuffia e specialmente nel lemnisco principale, e secondo Moeli e Marinesco, anche nella porzione ventrale della *formatio reticularis*. Preferisco non toccare il problema del compito funzionale che spetta all'una e all'altra di queste formazioni. Il caso che pubblico non vi si presta, e malgrado i numerosi lavori comparsi su questo argomento bisogna confessare, che nel tronco encefalico come nel midollo è ancora imperfettamente conosciuto il modo di trasmissione delle impressioni sensitive. Gli ultimi studi però sembrano dimostrare che le vie per le diverse specie di sensibilità decorrono separate; cioè esistono fibre che trasmettono solo sensazioni dolorifiche o termiche, o solo sensazioni tattili, o fibre deputate al senso di posizione degli arti. Van Gehuchten e Brissaud pensano che le prime due specie di fibre che trasmettono le sensazioni termiche e dolorifiche penetrate nel midollo colle fibre radicolari posteriori vanno al corno posteriore, si incrociano lungo la commessura posteriore, si portano al corno anteriore del lato opposto e di qui al fascio di Gowers; mentre le seconde due specie di fibre per le sensazioni tattili e per il senso di posizione degli arti dalle radici posteriori penetrano nei fasci di Goll e di Burdach, lungo i quali si portano in alto, si incrociano nel bulbo a livello della decussatio lemnisci e terminano alla corteccia.

E' noto anche che nei casi di tumore del ponte, in cui venne direttamente dimostrata l'alterazione del lemnisco, i disturbi della sensibilità risiedono dal lato opposto del corpo, sono variabilissimi a seconda del numero e della qualità delle fibre colpite esistendo ora semplici ipoestesie ed ora profonde anestesie, che possono essere generali e parziali.

Così nel caso di Oppenheim era leso a preferenza il senso di posizione degli arti, mentre le altre forme di sensibilità erano integre. Il malato di Spitzka offrì la singolarità che lievi contatti della metà sinistra del corpo producevano un senso di freddo. Al contrario nel caso di Mayer, in cui il lemnisco principale era distrutto completamente, esistevano accentuati disturbi della sensibilità nel lato crociato del corpo. Quando invece il lemnisco è distrutto soltanto parzialmente, i disturbi della sensibilità, come risulta dal caso pubblicato da Moeli e Marinesco,

sono sotto forma di ipoestesie; in esso però esistevano anche dei sintomi di irritamento sotto forma di parestesia.

Anche nel caso pubblicato da Kolisch, nel quale il lemnisco era conservato in parte, si ebbe soltanto una ipoestesia nella estremità superiore crociata alla lesione con delle parestesie dolorose, le quali raggiunsero il grado di dolori fierissimi in cui l'A. con ragione trova un'analogia coi « dolori centrali » di Edinger.

Non ostante che tutti oramai sieno concordi nell'ammettere che per il lemnisco passino le vie della sensibilità generale, esistono però dei casi in cui si è verificata una degenerazione parziale del medesimo (Soldern), senza che comparisse alcun disturbo della sensibilità. Un caso di questo genere è stato ultimamente illustrato da S. Sergi. Si trattava di un individuo con una lieve emiparesi a sinistra che colpiva gli arti, il facciale dello stesso lato nonchè la palpebra superiore; andatura ebriosa, disartria, nessun disturbo della sensibilità. All'esame anatomico si riscontrò un focolaio di rammollimento in corrispondenza del terzo superiore del ponte circoscritto soltanto ad una porzione del lemnisco principale sinistro. Un altro caso simile pubblicato da Darolles nel 1875 viene citato dal Nothnagel. Sergi in base alla sua osservazione ritiene che nel lemnisco principale, oltre alle numerose fibre centripete che costituiscono la via sensitiva, decorrono anche fibre centrifughe che degenerano in senso discendente; e come il Dollken, considera la regione del lemnisco analoga alla capsula interna, cioè come una zona per cui passano fibre che vanno in ogni direzione. E viene alla conclusione:

1° di ammettere nel lemnisco l'esistenza di una via motoria secondaria (via piramidale del lemnisco) la quale ha un decorso principalmente diretto e non crociato nel midollo spinale;

2° che per la lesione del lemnisco principale nel ponte si può avere soltanto la distruzione di questa via piramidale del lemnisco, il che determina una emiparesi omolaterale e disartria senza alcun disturbo della sensibilità.

Nel mio malato fin dal primo esame potei constatare dolori alla nuca, dolorabilità alla compressione dei nervi sopra e sotto orbitali al loro punto di emergenza e più accentuata al lato destro. In seguito il paziente cominciò ad accusare parestesie (formicolio, senso di freddo) su tutta la metà sinistra del corpo compresa la faccia; e infine dallo stesso lato diminuzione delle varie forme della sensibilità generale; il senso di posizione degli arti era ben conservato.

I sintomi irritativi trovano la loro spiegazione nel fatto che il tumore al principio del suo sviluppo doveva comprimere le vie sensitive decorrenti nel lemnisco principale irritandole; in seguito infiltrandole parzialmente ha determinato la distruzione di alcune sue fibre, donde la ipoestesia. Non si è avuta anestesia, perchè l'infiltrazione del lemnisco era soltanto parziale. E' d'altra parte noto che l'azione dei tumori sulle funzioni delle parti affette del sistema nervoso è diversa da quella dei focolai emorragici o di rammollimento, e che non ostante la forte compressione da essi esercitata e la parziale degenerazione delle fibre,

la loro facoltà di condurre può essere solo diminuita, o interrotta transitoriamente, e talora anche non subire un'apprezzabile alterazione. Questo spiega anche, come nel mio caso, non ostante che le lesioni anatomiche del lemnisco fossero bilaterali, i disturbi della sensibilità esistessero solo a sinistra, nel lato cioè crociato a quello nel quale erano più accentuate le alterazioni del lemnisco. E se le alterazioni del lemnisco di sinistra non hanno dato dei disturbi, ciò si deve attribuire appunto al fatto che, nonostante l'infiltrazione del tumore, le sue fibre conservavano ancora integra la facoltà di condurre.

I disturbi della sensibilità della metà sinistra della faccia non trovano la loro spiegazione in alterazioni nucleari o radicolari del trigemino, le quali mancano; quindi bisogna ammettere che essi si debbano a lesione della via centrale sopranucleare, là dove essa si è di già riunita alla via della sensibilità generale, come si è verificato appunto nei casi di Cantani e di Duncan. E che questa sia la vera spiegazione lo fa ritenere anche il fatto, che l'ipoestesia della faccia è crociata al lato nel quale il tumore raggiunse il maggiore sviluppo.

4. *Atassia.* — Una particolare atassia di movimento nei tumori del ponte è stata constatata soltanto in pochi casi (Schutz, Henoch, Kolisch), e come giustamente osserva Oppenheim, fa meraviglia che essa venga constatata così raramente.

Non si è stabilito ancora con certezza, se essa è da riferirsi ad una lesione del lemnisco o della porzione più ventrale della *formatio reticularis,* come sostengono Moeli e Marinesco. Essa mancò in un caso di tumore del ponte illustrato da Jolly; e ciò non ostante potè essere dimostrata la lesione del lemnisco e della *formatio reticularis.* Questa osservazione adunque deporrebbe contro l'opinione che riferisce l'atassia alla lesione di queste due formazioni. Ma ciò non si può affermare con sicurezza potendo farsi giustamente l'obbiezione, che il tumore non può essere considerato equivalente ad un focolaio d'emorragia e di rammollimento, e che esso pur invadendo una data formazione nervosa può limitarsi a divaricarne le fibre senza distruggerle o solo in piccolissima parte, lasciando perciò integra la loro funzionalità. Se dunque nel caso di Jolly fu constatata una considerevole alterazione tanto del lemnisco, quanto della *formatio reticularis,* e nondimeno mancò l'atassia, se ne può conchiudere solamente che questa osservata in altri casi simili dipenda dalla distruzione di determinati fasci di fibre che si trovano nelle regioni surriferite, ma che fino ad ora non si possono precisare con certezza, e che nel caso di Jolly proprio questi fasci di fibre non siano stati interrotti completamente.

Nel mio caso esistevano evidenti sintomi di atassia tanto a carico degli arti superiori che degli arti inferiori: il paziente difatti ad occhi chiusi solo dopo reiterati tentativi riusciva a ravvicinare le punte degli indici estesi, a toccarsi con un indice esteso il naso, la fronte, ecc., e a toccare il ginocchio di un lato col calcagno del lato opposto.

Esisteva anche incertezza nella *stazione eretta*; e la *deambulazione* era titubante, barcollante a tipo nettamente cerebellare, con manifesta tendenza a cadere verso destra, essa andò lentamente diminuendo coll'accentuarsi dell'emiparesi sinistra e finì coll'esser sostituita da un'andatura paretica. Queste due ultime manifestazioni dell'atassia sono facili ad aversi nei tumori del ponte, ed è degno di nota il fatto che in quasi tutti i casi in cui si verificarono, si trattava di tumori che non si limitavano esclusivamente al ponte, ma ledevano anche i peduncoli cerebellari o il cervelletto direttamente o indirettamente per compressione; ma nel mio caso tali lesioni non ebbero a verificarsi. Si constatò invece la alterazione bilaterale del lemnisco mediale, ciò che costituisce una conferma delle vedute di Moeli e Marinesco, che cioè la lesione del lemnisco sia una delle cause dell'atassia nelle lesioni del ponte.

Ciò viene dimostrato anche dal fatto che la lesione del lemnisco, quantunque più accentuata a destra, era bilaterale e bilaterali erano pure i disordini atassici. L'aver poi constatato che colla lesione dei due lemnisci e colla atassia bilaterale i disturbi della sensibilità (ipoestesia) erano limitati a sinistra, cioè dal lato opposto a quello in cui era più grave la lesione del lemnisco, fa ritenere che l'atassia non può attribuirsi ai disordini della sensibilità, poichè si aveva tanto nel lato sinistro ipoestesico, quanto nel lato destro in cui mancava qualunque disturbo sensitivo; che le fibre coordinatrici le quali decorrono nel lemnisco sieno diverse da quelle deputate al trasporto della sensibilità; e che infine le prime sieno le più vulnerabili, mentre offrono una resistenza maggiore le fibre sensitive, le quali del resto, come è noto, sono anche più resistenti delle fibre motrici.

Ma ora io mi domando, se è proprio la lesione delle fibre coordinatrici che decorrerebbero nel lemnisco e nella *formatio reticularis*, la causa dell'atassia. Per la esistenza di tali particolari vie, che decorrerebbero divise dai fasci volontari, non si ha alcuna dimostrazione evidente; ma essa è solo presunta incontrandosi difficoltà a spiegare l'atassia in altro modo. Anzi nella letteratura esistono non pochi casi, nei quali si verificò la lesione del lemnisco senza che in vita si constatassero disordini della coordinazione. Si potrebbe anche pensare che le singole fibre delle vie motrici in seguito ad alterazioni morbose diventino abnormemente eccitabili, in parte troppo poco, in parte troppo, per cui ad onta anche di una normale innervazione da parte del centro dovrebbero allora i muscoli ricevere falsi impulsi, donde l'atassia. Se si considera che disordini della coordinazione furono riscontrati oltre che nei tumori del ponte, anche nei tumori degli emisferi, dei grossi gangli del cervello, dei peduncoli, delle bigemine, del cervelletto, della midolla allungata, per lesioni cioè di formazioni nervose che stanno in stretti rapporti di vicinanza colle vie piramidali, questa maniera di spiegare l'atassia diventa sempre più plausibile. E Marina doveva tener presenti queste considerazioni, quando emise l'ipotesi che la facoltà di coordinazione dipende dall'azione combinata di molteplici apparecchi regolatori scaglionati lungo

le vie piramidali, dalla corteccia alla midolla allungata. Non ostante però tutte queste teorie, anche brillanti se si vuole, dobbiamo convenire con Moebius, che s'ignora l'origine dell'atassia, se il fondamento di essa sia un solo disturbo e sempre lo stesso, o se si origini ora in un modo ora in un altro; e dobbiamo per ora appagarci di dire che l'atassia si trova in queste e in quelle localizzazioni delle affezioni del sistema nervoso.

5. *Le vertigini* sono frequenti a verificarsi nei tumori cerebrali in genere, e nei tumori del ponte in ispecie, nei quali molto spesso sono coesistenti coll'atassia; ma possono aversi anche indipendentemente da questa. Nel mio paziente erano intense, si manifestarono fin dall'inizio della malattia, erano accompagnate da atassia e persistettero fino alla morte.

La loro importanza per la diagnosi è solo del tutto generale; ciò non ostante possono acquistare qualche significato per la diagnosi di sede; poichè non ostante che esse possano verificarsi in tumori di ogni parte dell'encefalo, e tanto più quanto più il tumore è grande e ad evoluzione rapida, pure appartengono di più a quei tumori che si sviluppano nel cervelletto, nelle bigemine, nel ponte e nel midollo allungato.

Bernhardt è inclinato a riferirle alla paralisi dei muscoli oculari; ma esse si verificano anche in casi nei quali mancano la diplopia e qualunque paralisi oculare. Kolisch crede di poterle mettere in rapporto colla lesione delle *brachia conjunctiva*, ma anche questa lesione non sempre si verifica. Siebenmann le ritiene la conseguenza delle oscillazioni reali del corpo: ma allora perchè non si hanno in tutti i casi in cui queste esistono? e perchè viceversa si hanno anche nei casi in cui queste mancano? In molte osservazioni si constatò che si producevano in quei tumori che esercitavano una compressione sul cervelletto, ed in questi casi è logico considerarle di origine cerebellare. Spesso la loro origine è auricolare essendo dovute ad una malattia dell'orecchio, ed allora sono accompagnate da ronzio, fischi e diminuzione dell'udito. In molti casi non si arriva a metterle in rapporto con alcuna lesione anatomica ben determinata, e costituiscono uno dei più frequenti sintomi nelle più diverse affezioni cerebrali. Accenno qui appena di sfuggita alla vertigine a stomacho leso, la quale va perdendo sempre più terreno, alle vertigini epilettica, nevrastenica e a quella senile.

Dal fin qui detto si deduce che le cause delle vertigini sono molteplici; però in qualunque caso la patogenesi è unica. Si sa difatti che il solo organo deputato a mantenere l'equilibrio statico è rappresentato dai canali semicircolari, e secondo alcuni, anche dal vestibolo; e che la causa immediata della vertigine è l'alterata circolazione linfatica nei canali semicircolari.

E' noto fin dai tempi di Lussana che una lesione di questi dà sempre vertigine. Se si applica una corrente galvanica sul labirinto di un animale sano questo sarà preso da movimenti di rotazione; ma la stessa corrente applicata ad un animale cui sia stato asportato il labirinto non produce alcun movimento di rotazione.

Ha quindi ragione Luciani quando nega, che il cervelletto considerato quale organo a sè sia il centro dell'equilibrio, come era stato ritenuto da Flourens in poi. Però il cervelletto per mezzo del ramo vestibolare del nervo acustico contrae intimi rapporti col labirinto e coi canali semicircolari, per i quali rapporti, quantunque indirettamente, ha un'influenza sull'equilibrio.

Queste connessioni fra il cervelletto e il ramo vestibolare del nervo acustico furono messe per la prima volta in evidenza da v. Gehuchten. E' noto che ciascuna fibra della radice vestibolare del nervo acustico penetrata nel tronco cerebrale, a livello del nucleo di Deiters si divide in due branche: una discendente e il complesso di queste costituisce la radice discendente dell'acustico, e l'altra ascendente che termina rapidamente nel nucleo di Deiters e nel nucleo di Bechterew. Ora V. Gehuchten nell'embrione di pollo ha trovato che un certo numero di queste branche ascendenti, invece di avere questa terminazione, prende una direzione orizzontale per portarsi al cervelletto. Lo stesso fatto è stato confermato da Cajal e più recentemente ancora da Thomas, i quali hanno potuto seguire queste branche orizzontali attraverso il nucleo di Bechterew fino nel nucleo del tetto del cervelletto (fascio acustico-cerebellare di Cajal, fascio cerebello-vestibolare di Thomas). Studi ulteriori hanno dimostrato che cervelletto da un lato, vestibolo e canali semicircolari dall'altro sono riuniti da un doppio ordine di fibre, ascendenti le une, discendenti le altre. E' noto poi che al cervelletto terminano il fascio cerebellare diretto di Flechsig e il fascio di Gowers deputati a trasportare le fibre sensitive; che dall'oliva superiore si originano altre fibre che nello spessore del peduncolo cerebellare inferiore vanno al cervelletto; e che alla stessa oliva superiore pervengono fibre dal III e dal VI paio dei nervi cranici. Dal sopra esposto si comprende facilmente, come un disturbo della sensibilità generale e una paralisi dei muscoli oculari possa avere influenza sulle vie afferenti cerebellari, sul nervo vestibolare e infine sui canali semicircolari, producendo così una variazione di pressione nell'endolinfa e quindi le vertigini. Lo stesso fatto con maggior ragione si produrrà per una lesione diretta del cervelletto, o per un'azione su di esso esercitata per esempio da un tumore che abbia altra sede.

Nel mio malato le paralisi oculari, i disturbi della sensibilità generale e l'azione a distanza, che il tumore può avere esercitato sull'oliva superiore ed anche sul cervelletto stesso, sono tutte cause che devono aver contribuito nel determinare le vertigini e la intensità e la persistenza delle medesime.

6. *Disturbi dell'udito.* — Nothnagel e Bernhardt ritengono come rari i disturbi uditivi nei tumori del ponte; però essi stessi ponendo mente ai rapporti anatomici dell'acustico considerano questa rarità come un fatto strano, che Bruns fa dipendere dalla trascuratezza con cui spesso si pratica l'esame dell'udito. Veramente ammettendo come limite fra il ponte e il midollo allungato le strie acustiche, si comprende come le affezioni nucleari dell'acustico non apparter-

rebbero al quadro sintomatico dei tumori del ponte. Oppenheim però fa giustamente osservare che non potendosi stabilire un limite netto al territorio d'azione del tumore, e decorrendo inoltre nel ponte importanti vie dell'acustico e specialmente le vie sopranucleari, si comprende come disturbi dell'udito dovrebbero comparire abbastanza spesso nella sintomatologia dei tumori del ponte.

Tali disturbi consistono per lo più in diminuzione dell'udito che colpisce ora l'orecchio dal lato del tumore, ora l'orecchio dal lato opposto ed ora ambedue gli orecchi; ma al dire di Bruns non si verifica mai una sordità completa. Si hanno spesso anche sintomi irritativi sotto forma di ronzio, di fischi, che esistono soli o accompagnati ad ipoacusia.

Si aggiunga che i nervi uditivi fuoriuscenti dal solco che separa il ponte dal midollo allungato giacciono così vicini al ponte, che un tumore qui localizzato può facilmente ledere la radice acustica dello stesso lato, e determinare così una sordità unilaterale completa e crociata colla paralisi delle estremità, verificandosi una quarta forma di emiplegia *alternans*.

I disturbi dell'udito nel mio paziente si ebbero fin dal principio e si manifestarono con ronzio che dall'orecchio destro si diffuse al sinistro, e a cui seguì una diminuizione bilaterale dell'udito, prevalente però a destra.

Per ben comprenderne la spiegazione è opportuno qualche ricordo anatomico. Si sa dalla fisiologia che del nervo acustico il solo ramo cocleare è deputato all'organo dell'udito, mentre il ramo vestibolare ha tutt'altra funzione. Il nervo cocleare come nervo sensitivo ha il suo nucleo di origine al di fuori dell'asse cerebrospinale, nel ganglio di Corti. I prolungamenti interni delle sue cellule bipolari costituiscono la radice esterna del nervo acustico, la quale contorna all'esterno il peduncolo cerebellare inferiore; e le sue fibre arrivate in corrispondenza del tubercolo laterale e del nucleo accessorio si biforcano tutte in una branca discendente ed in una branca ascendente, le quali terminano rapidamente nella sostanza grigia dei detti nuclei. Questo tragitto di fibre costituisce la via sensitiva acustica periferica.

Esiste poi la via sensitiva acustica centrale, che riunisce il nucleo accessorio e il tubercolo laterale alla sfera auditiva dei due emisferi cerebrali. Questa via secondo le più recenti ricerche è costituita di due parti:

a) delle strie acustiche (via acustica dorsale), le quali originano dal tubercolo laterale e in piccola parte infossandosi nella sostanza del ponte terminano nella oliva superiore dello stesso lato (fibre dorsali dirette), mentre le rimanenti, che sono la massima parte, si incrociano nel rafe colle fibre del lato opposto per andare nelle vicinanze dell'oliva superiore controlaterale (fibre acustiche dorsali crociate), ove giunte si ricurvano in alto per prender parte alla costituzione dello strato laterale del lemnisco;

b) del corpo trapezoide (via acustica centrale), le cui fibre nella massima parte originano dal nucleo accessorio e che mandano delle collaterali al nucleo

del corpo trapezoide e alle olive superiori, dalle quali formazioni partono anche delle fibre che si uniscono a quelle del corpo trapezoide. Questo così costituito si incrocia lungo il rafe colle fibre del corpo trapezoide dell'opposto lato, ove giunto abbandona delle collaterali al nucleo del corpo trapezoide e all'oliva superiore da cui riceve a sua volta altre fibre, si ricurva quindi in alto per andare a prendere parte al lemnisco laterale, nel cervello medio abbandona inoltre collaterali al nucleo laterale e termina con ramificazioni libere negli strati superficiali delle eminenze bigemine.

Nel mio caso si è trovato una rarefazione delle fibre del *corpus trapezoides* d'ambo i lati, il quale reperto ci rende ragione dell'ipoacusia bilaterale. Il ronzio che esisteva in ambedue gli orecchi si spiega pure facilmente, quando si consideri che il corpo trapezoide si trova abbastanza vicino alla sede ventrale del tumore, il quale perciò deve aver irritato e compresso quelle fibre di esso che sono rimaste integre.

Nel caso di Jolly invece, non ostante che il tumore a sinistra avesse parzialmente infiltrato il corpo trapezoide, ed esistesse una parziale degenerazione delle strie acustiche e del lemnisco laterale, non si riscontrò alcun disturbo dell'udito mentre avrebbe dovuto essere bilaterale. Il quale fatto dall'A. viene spiegato o colla possibilità che il disturbo per essere stato lieve sia sfuggito negli esami praticati sul paziente, o che il tumore (glioma) non abbia prodotto una distruzione completa delle fibre. Comunque è notevole il fatto, che nel mio caso il disturbo esisteva, non ostante che le alterazioni della via centrale dell'acustico fossero meno diffuse e meno progredite di quelle riportate da Jolly nella sua osservazione: contingenza questa non tanto rara a verificarsi nelle malattie del sistema nervoso, nelle quali lesioni spesso diffuse e profonde danno ben pochi sintomi, e talora anzi decorrono addirittura latenti, mentre altre volte lesioni della stessa sede più limitate e leggiere danno una sintomatologia svariata e complessa.

7. *Disturbi del visus.* Nothnagel non li ha osservati mai nei focolai distruttivi del ponte e solo per eccezione nei tumori; quindi non attribuisce ad essi alcuna importanza. Anche Bernhardt li ritiene rari nei tumori del ponte; e Bruns e Oppenheim non ne parlano affatto.

Nel mio malato il *visus*, che era ben conservato al primo esame obbiettivo, andò in seguito rapidamente diminuendo in ispecie a destra, tanto che al secondo esame, praticato ad un mese di distanza dal primo, il paziente vedeva gli oggetti circostanti come avvolti da una nebbia, e con l'occhio destro poteva contare le dita di una mano alla distanza di soli 10 cm.; inoltre aveva accentuata fotofobia per cui teneva quasi sempre gli occhi bendati.

La rarità dei disturbi del *visus* nei tumori del ponte deve mettersi in rapporto colla rarità della comparsa della papilla da stasi, la quale può mancare per un tempo molto lungo.

Nei tumori cerebrali la papilla da stasi spesso si verifica molto presto, e l'esame oftalmoscopico può farne rilevare i segni obbiettivi manifesti, mentre ordinariamente il potere visivo resta conservato ancora abbastanza a lungo. Nel mio caso si è verificato il contrario, cioè che un'accentuata ambliopia si è manifestata precocemente senza la contemporanea comparsa della papilla da stasi, la quale anzi è sempre mancata. Questa eventualità è tutt'altro che frequente, ed è per la sua rarità che mi è parso opportuno metterla in rilievo. La sola spiegazione che può darsene è, che esistesse una stasi della guaina linfatica del nervo ottico, ma solo retrobulbare, senza cioè che la stasi si fosse diffusa alla papilla. Questa condizione adunque, mentre da una parte spiega la presenza dei disturbi ambliopici, dall'altra ci rende anche ragione dell'assenza della papilla da stasi. Questa spiegazione trova una conferma nelle esperienze fatte dal Deutschmann sugli animali, le quali dimostrano che la esistenza di una stasi della guaina vaginale dell'ottico non è bastante per produrre alterazioni anatomiche nella papilla del nervo, e meno ancora un'immagine oftalmoscopica che corrisponda a quella della papilla da stasi.

8. *Disturbi disartrici.* — Questi a detta di Nothnagel, di Bernhardt, di Bruns, di Oppenheim, di Monakow e di tutti gli autori che si sono occupati delle lesioni del ponte, rappresentano uno dei più frequenti sintomi dei tumori che hanno questa sede e talora sono così accentuati da giungere fino all'anartria (Leyden).

Pacetti ha messo in evidenza il fatto che non si osserva alcuna sensibile differenza fra le lesioni delle due metà del ponte in ordine alla frequenza, ai caratteri ed alla gravità di questi disturbi disartrici, mentre tale differenza diventa notevole quando si sale nelle regioni prossimali dell'encefalo. In questo caso difatti se la lesione è a sinistra, il carattere disartrico dei disturbi del linguaggio si avvicina sempre più al tipo dell'afasia motoria di origine corticale; mentre se è a destra il carattere disartrico del disturbo si mantiene in modo evidente.

Nel mio paziente i disturbi disartrici, che sul principio mancavano affatto, col progredire della malattia si sono andati sempre più accentuando fino a rendere la favella inintelligibile. Essi coesistevano con paralisi e paresi degli organi destinati alla pronunzia delle parole; la lingua difatti veniva protrusa con difficoltà e incompletamente, ed esisteva paralisi del velopendolo, della corda vocale destra e dei due facciali inferiori. E' logico quindi lo ammettere che essi dipendessero da queste gravi condizioni paralitiche, e che quindi unica ne fosse la causa, l'alterazione cioè delle vie cortico-bulbari. Siccome nel mio caso esisteva anche una lesione bilaterale del lemnisco mediale, taluno potrebbe riferire ad essa tali disturbi. E' noto difatti che Wernicke ed altri ammettono l'esistenza di un fascio speciale per la favella (*motorische Sprachbahn*), che Galassi ritiene essere rappresentato dal fascio da lui denominato peduncolo-tegmentale, il quale dal piede del peduncolo cerebrale si solleva penetrando nel lemnisco mediale.

Ma la esistenza e la ubicazione di questo fascio non hanno potuto ancora

acquistare un fondamento anatomico sufficiente. E anche volendo attribuirgli tutta quella importanza che da alcuni autori gli è stata data, il caso mio non può portare in suo favore alcun valevole contributo, in quanto che coesisteva la paralisi degli apparecchi meccanici del linguaggio capace da sola di poter spiegare la disartria.

Mi limito infine a fare alcune brevi considerazioni *sulla natura del tumore*.

Già dissi che nel mio caso l'esame microscopico lo faceva ritenere un glioma; ma altri due caratteri depongono per questa natura gliomatosa:

1. Il tumore che sostituisce il tessuto nervoso non è un tumore circoscritto, ma si continua senza limiti distinti col tessuto normale, senza notevolmente deformarlo e senza comprimere le parti limitrofe: carattere questo proprio dei gliomi.

2. Mentre il tumore sostituisce ambedue le piramidi, nel suo spessore sono ancora conservate alcune fibre midollate, e al di sotto di esso non si verifica la degenerazione walleriana, ma solo per breve tratto una lieve rarefazione delle fibre piramidali in ispecie dal lato sinistro. Questo reperto dimostra che il tumore nei punti da esso invasi non ha distrutto tutte le fibre, e che di alcuna di esse è interrotta solo la guaina midollare, mentre il cilindrasse deve essere ancora conservato. E' vero che all'esame microscopico non si scorgono i cilindrassi, ma ciò deve attribuirsi alla mal riuscita colorazione, per la quale sono rimasti scolorati perfino i nuclei degli elementi cellulari costituenti il tumore.

Questa lunga conservazione di parti degli elementi nervosi è importante per il giudizio clinico di tali forme neoplasiche, perchè ne risulta che anche nelle parti totalmente infiltrate dalla neoformazione possono rimanere sempre numerose fibre nervose capaci ancora di condurre.

Questo spiega perchè nel mio caso, non ostante che anche la piramide di sinistra del ponte fosse invasa dal tumore, si ebbe solo una lievissima emiparesi controlaterale e comparsa solo verso la fine della malattia. Il presente reperto adunque rende possibile la intelligenza di casi come quello di Ladame, in cui apparentemente tutta la regione del ponte era rimpiazzata da un tumore, e non ostante ciò si avevano solo leggieri disturbi della motilità e della sensibilità.

BIBLIOGRAFIA.

BECHTEREW. *Les voies de conduction du cerveau et de la moëlle.* Trad. franç. Paris, 1900.

BERNHARDT. *Beiträge zur Symptomatologie und Diagnostik der Hirngeschwülste.* Berlin, 1881.

BERNHEIMER. Wiener klin. Wochenschrift, 1899, 52.

BREGMANN. *Sulla degenerazione ascendente sperimentale dei nervi cranici sensitivi e motori.* Jahrbücher f. Psych., 1892, vol. XI.

BRUNS. *Die Geschwülste des Gehirns.* Spec. Path. und Ther. von Nothnagel. Wien, 1896.

CAJAL. *Origen del nervio vestibular.* Madrid, 1895.

CAJAL. *Apuntes para el studio del bulbo raquideo cerebelo y origen de los nervos encefalicos.* Madrid, 1895.

CONTY. *De l'émianesthésie mésocéphalique.* Gazette hebdomadaire, 1877.

DUVAL et LABORDE. *De l'innervation des mouvements associés des globes oculaires.* Journal de l'Anat., 1880.

EDINGER. *Vorlesungen über den Bahn der nervösen Centralorgane*, ecc. Leipzig, 1900.
FOVILLE. Bulletins de la Société anatomique, 1858.
GALASSI. *Sulle vie motrici della favella*. Bollettino della regia Accademia medica di Roma, 1892.
GEE AND TOOTH. Brain 1898, t. XXI, n. 81.
HUNNIUS. *Zur Symptomatologie der Brückenerkrankungen*, 1881.
HÖSEL. *Beiträge zur Anatomie der Schleife*. Neurolog. Centralblatt, 1894.
JOLLY. *Ueber einen Fall von Gliom im dorsalen Abschnitt des Pons und der Medulla Oblong*. Archiv f. Psych. und Nervenk. 1894.
KOLISCH. Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilk. 1893.
KÖLLIKER. Handbuch der Geweblehre des Menschen. Leipzig, 1890.
LADAME. *Symptom. und Diagnostik der Hirngeschwülste*.
LINK. *Ein Fall von Ponstumor*. Archiv f. Psych. und Nervenk., 1899.
LONG. *Un cas de tumeur de la protubérance*. 1898.
LUCIANI L. *Il cervelletto*. Firenze, 1891.
MAJANO N. *Ueber Ursprung und Verlauf des Nervus oculomotorius im Mittelhirn*. Monatschrift f. Psych. und Neurol. Bd. XIII, H. 1.
MAYER. Jahrbücher f. Psych. u. Neurol., 1897.
MARINA. *Ueber multiple Augenmuskellähmungen*. Liepzig und Wien, 1896.
MOELI UND MARINESCO. *Erkrankung in der Haube der Brücke mit Bemerkungen über den Verlauf der Bahnen der Hautsensibilität*. Arch. f. Psych. Bd. XXIV, 1892.
MONAKOW. Gehirnpathologie in « Specielle Path. und Ther. » von Nothnagel, Bd. IX.
NOTHNAGEL. *La diagnosi di sede delle malattie cerebrali*. Trad. ital.
NUSSBAUM. *Sopra le connessioni reciproche dei nuclei di origine dei muscoli oculari*. Wiener med. Jahrbücher, 1877, Bd. II.
OPPENHEIM. Die Geschwülste des Gehirns in « Spec. Path. u. Ther. » von Nothnagel. Wien, 1896.
PERLIA. *Die Anatomie des Oculomotorius Centrum beim Menschen*. Archiv. für Ophthalmol., 1899.
PACETTI. *Sopra un caso di rammollimento del ponte*. Riv. sperim. di Freniatria, 1895.
PANEGROSSI. *Contributo allo studio anatomo-fisiologico dei centri dei nervi oculomotori dell'uomo*. Ricerche fatte nel laboratorio di Anatomia normale dalla R. Università di Roma, vol. VI (1898).
PRUS. Wiener klin. Wochenschrift, 1899, n. 45.
RAYMOND. Clinique des maladies du Système Nerveux, 5ª série (1898-99).
SCHLESINGER. *Beiträge zur Kenntniss der Schleifendegenerationen*. Wien, 1896.
SERGI S. *Contributo allo studio anatomo-clinico del lemnisco principale*. Rivista di patologia nervosa e mentale, 1903.
SIEBENMANN. Deutsch. Archiv f. klin. Med., Bd. I.
SIEMERLING. Archiv. f. Psych., Bd. XXII.
THOMAS. *Les terminaisons centrales de la racine labyrinthique*. Comptes-rendus de la Société de Biologie, 12 février 1898.
V. GEHUCHTEN. *Le Système nerveux de l'homme*. Louvain, 1900.
V. GEHUCHTEN et BIERVLIET. *Le noyau de l'oculomoteur comun 16-19 et 21 mois après la résection des nerfs*. Le nevraxe, fasc. 2 (1901).
VAN OORDT. Deutsch. Zeitschrift f. Nervenheilkunde, 1896.
WERNICKE. *Ueber die motorische Sprachbahn...* Wiesbaden, 1893.

II.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI CAGLIARI
diretta dal prof. I. FENOGLIO

Sulla profilassi contro le complicazioni del morbillo

per il dott. GIUSEPPE PINNA
docente di Patologia speciale medica dimostrativa, aiuto alla Clinica.

È un'osservazione già fatta dai nostri predecessori, che il morbillo, se si sviluppa in modo tipico, normale, non costituisce per se stesso un'affezione grave.

E fortuna vuole che non sia altrimenti, essendo raro il caso in cui un individuo possa sottrarsi in un tempo più o meno lungo all'infezione mor-

billosa, tanto più che, ad onta delle pazienti e scrupolose osservazioni cliniche, e delle numerose prove sperimentali, non è stato possibile stabilire quelle norme positive di profilassi atte a proteggere i soggetti sani dal germe morbilloso.

Ma se il morbillo costituisce per se stesso un'affezione benigna, non così possiamo dire delle complicazioni alle quali esso dà luogo, e che possono provocare tale una mortalità da raggiungere la percentuale del 40 per cento e più.

E notisi che di solito la denunzia di morte non si fa in base alla malattia originaria, ma in base all'ultima malattia che provocò la morte, per modo che la mortalità per morbillo dà apparentemente una percentuale più bassa della reale.

Nei tempi passati si credeva comunemente che le complicazioni del morbillo non erano provocate dal virus morbilloso, ma dal fatto che il morbillo determina una maggiore ricettività per le infiammazioni in genere e per la bronco-polmonite in specie.

Oggi invece dobbiamo ritenere che il morbillo diventa grave per le localizzazioni microbiche secondarie, sia che i germi specifici provengano dall'ambiente esterno, come sarebbe per la difterite e per la tubercolosi, sia che si trovino allo stato saprofittico sulle mucose e sulla pelle dell'ammalato.

Le numerose prove sperimentali fatte in addietro da numerosi autori, e quelle da me eseguite, in collaborazione col chiaro dott. G. Marini (1), dimostrano che i batteri in genere stazionanti nell'individuo morbilloso acquistano una virulenza maggiore di quella che avrebbero in condizioni normali. Epperò più che le infezioni secondarie provocate dagli agenti esterni, sono invece da temersi le infezioni autoctone.

È inoltre oramai dimostrato che i batteri della pelle e delle mucose, e più specialmente i piogeni, determinano le complicanze con tanta maggior frequenza quanto più giovane è il soggetto. E se questo era precedentemente ammalato, la recrudescenza del male è quasi certa sull'organo già leso.

Il Simonin (2) trattando delle complicazioni faringee sui morbillosi adulti, dice che in 531 casi di morbillo ne ha osservate 45 volte, con una proporzione quindi dell'8. 40 %. Dice che l'angina si presenta spesso alla decrescenza della febbre, alla fine dell'esantema; raramente nel periodo prodromico ed eruttivo. Quasi sempre benigna e di breve durata, può dar luogo secondariamente ad accidenti infiammatori delle sierose articolari, delle sinoviali tendinose, dell'endocardio e del miocardio. Gli streptococchi puri od associati ai diversi batterî di origine saprofitica, gli stafilococchi piogeni, depauperati della loro azione cromogena, sarebbero gli agenti microbici il più sovente riscontrati.

Il Potekhine (3) riferisce di avere osservato nei casi da lui trattati, che la difterite si mostrò secondaria al morbillo 44 volte; che essa si presenta ordinariamente alla fine della seconda o della terza settimana del morbillo, raramente durante la prima settimana. In questo ultimo caso di solito si presenta più grave e sovente mortale, mentrechè, nel periodo più avanzato della malattia, si sviluppa meno gravemente.

Sappiamo che le complicazioni laringee non sono infrequenti, e mentre per massima decorrono sotto la forma di laringite catarrale o di pseudo-croup, senza assumere alcuna gravità, pur tuttavia non sono infrequenti i casi in cui si sviluppi una laringite eritematosa, ulcerosa o membranosa, con decorso gravissimo, provocata quasi sempre dallo streptococco o dallo stafilococco.

Le affezioni bronco-polmonari costituiscono invece le complicazioni più gravi e più frequenti del morbillo; esse causano la maggiore mortalità nei bambini. Lo Steffens (4), su 322 ammalati ebbe 10 morti, 8 per bronco-polmonite, 1 per gastro-enterite ed 1 per polmonite con infezione pneumococcica generalizzata. La mortalità per bronco-polmonite sarebbe stata quindi del 30 %.

Il pneumococco, lo stafilococco e lo streptococco sono gli agenti specifici che dànno luogo alle complicazioni bronco-polmonari di cui la bronchite capillare e la bronco-polmonite sarebbero le più frequenti e le più temibili.

Folger (5), riferisce intorno a due casi di morbillo, in un bambino di 11 mesi, ed in uno di 2 anni e mezzo, seguiti da morte al 13° ed al 14° giorno di malattia, senza presentare sintomi clinici speciali, se si eccettua la temperatura costante a 40°. Nel primo caso la sola lesione presentata all'autopsia è stata una leggiera congestione polmonare: l'esame batteriologico del sangue preso dalla vena rivelò la presenza degli streptococchi, che furono pure trovati numerosi nelle tonsille, nei polmoni, nei reni e nella milza. Nel secondo caso il polmone presentò diversi nuclei di bronco-polmonite, non apprezzabili in vita, e l'esame del sangue dimostrò la presenza degli streptococchi.

Quando poi l'organismo alberga l'agente spccifico tubercolare allo stato latente, o presenta facile recettività, lo sviluppo della tubercolosi polmonare è molto facile, sia perchè favorito dallo stato di debolezza organica provocata dal morbillo, sia perchè favorito dall'associazione dei batteri piogeni.

Le complicazioni pleurali sono invece rarissime, e poco studiate dal lato batteriologico.

Le complicazioni dell'apparato digerente sono quasi sempre poco gravi; epperò non furono studiate scrupolosamente per determinare se sono da mettersi in rapporto ad un'infezione batterica secondaria. Qualche rara volta l'enterite generalizzata o l'entero-colite dissenteriforme possono destare delle preoccupazioni sulla sorte dell'ammalato. Lo stesso dobbiamo dire delle le-

sioni renali secondarie, che per fortuna sono pure esse piuttosto rare. Il Poppi (6) descrisse un caso di nefrite acuta consecutiva al morbillo, ma non dice se sia stata determinata da qualche agente specifico.

Anche le lesioni articolari sono poco frequenti. Il Sieur (7) descrive un caso di artrite dell'anca sorta nel corso della convalescenza del morbillo e complicatasi dopo qualche giorno con otite media suppurata. L'artrite si sviluppò in seguito a contusione dell'anca, per caduta da cavallo, ed era di natura streptococcica.

Il Lermoyez (8) ritiene che la paralisi del ricorrente non sia infrequente come complicazione morbillosa, e la ritiene provocata da una àdenopatia del gruppo delle ghiandole peri-tracheo-bronchiali, che si troverebbero in rapporto intimo con l'ansa del ricorrente sinistro, il quale, in seguito alla adenopatia, può essere compresso e lentamente distrutto; dal che può residuare quindi una emiplegia laringea, ma benigna. Non ammette perciò come determinazione causale un'intossicazione da veleno microbico, mentre il Simonin ed il Dopter (9) ritengono che le infiammazioni delle pareti arteriose, osservate nel gran numero delle malattie infettive, siano la causa la più frequente dei molteplici accidenti nervosi. Queste arteriti, essi dicono, limitate o diffuse, possono riconoscere per causa od un agente microbico iniziale, od un agente d'infezione secondaria, od un'intossicazione da tossine.

Fra le complicazioni cutanee la più frequente è quella di origine tubercolare.

Il Du Castel (10), nella seduta della Società francese di dermatologia e di sifilografia, tenuta il 23 aprile 1900, riferisce di avere osservato parecchi casi di tubercolosi cutanea multipla consecutiva al morbillo. La stessa osservazione è stata fatta dal Besnier. Gaucher e Druelle (11) espongono pur essi alla stessa Società, nella seduta del 3 dicembre 1903, un caso di postumi di morbillo, in ragazza di 9 anni e mezzo, che presentò, 15 giorni dopo il morbillo, un'eruzione cutanea tubercolare papulosa, alla quale seguì, dopo qualche settimana, la meningite tubercolare.

Le complicazioni morbillose negli organi specifici, e specialmente negli organi della vista e dell'udito, non sono infrequenti, nelle molteplici loro manifestazioni. Probabilmente anch'esse hanno per causa una qualunque infezione batterica, ma in merito non furono fatti studi esaurienti.

Il Trantas (12) ha osservato, nel periodo eruttivo del morbillo, la cheratite puntata superficiale bilaterale od unilaterale, che sparisce dopo qualche giorno senza lasciare traccie. Egli dice inoltre che l'emeralopia non è stata segnalata e che la cheratomalacia tardiva è stata osservata da Bezold e Beger.

Il Fage (13) poi, al Congresso francese di oftalmologia, tenuto a Parigi nel maggio del 1902, riferì un caso di doppia neurite ottica di media in-

tensità consecutiva al morbillo, osservando che in questa malattia qualche volta si verifica l'amaurosi senza lesione oftalmoscopica.

Il Morax (14) invece ha voluto controllare le manifestazioni oculari riscontrate dal Trantas, ed in base alle sue osservazioni, espose al Congresso della Società francese di oftalmologia, tenutosi nel 1903, che in nessun caso da lui osservato rilevò lesioni corneali, mentre invece nel principio o lungo il decorso del male notò i sintomi di blefaro-congiuntivite 22 volte su 26 casi.

Non risulta tuttavia se furono fatte indagini speciali per stabilire se le manifestazioni oculari dipendevano esclusivamente dall'infezione morbillosa o se erano determinate da agenti specifici secondari.

Fra le complicazioni auricolari l'otite media è quella che si presenta con maggiore frequenza, talune volte con decorso benigno, altre volte con decorso grave. E tra gli esiti delle otiti gravi si registrano i casi di suppurazione delle cellule mastoidee, gli ispessimenti, le aderenze e nevrosi degli ossicini, le complicazioni meningee e la diminuzione o l'abolizione dell'udito. Tali complicazioni auricolari sono causate quasi sempre dai piogeni.

Non conoscendosi ancora in modo irrefragabile l'agente specifico del morbillo, dobbiamo ritenere, fino a prova contraria, che le complicazioni del morbillo siano determinate dalle forme batteriche più comuni che si trovano allo stato saprofitico sulla pelle e sulle mucose dell'individuo ammalato; batteri che acquistano una maggior virulenza in conseguenza dell'infezione morbillosa. E le prove sperimentali finora non lo disdicono.

Infatti quest'anno ebbi nuovamente campo di studiare altri due morbillosi che furono ricoverati in questa Clinica, ed, oltre a riconoscere la maggiore virulenza presentata dai batteri isolati, potei anche osservare che, con quasi certezza, la complicazione polmonare verificatasi in uno dei due casi (caso n. 2), fu provocata da me stesso, mediante l'inoculazione sotto cute di alcune squame del morbilloso.

Trascrivo brevemente i due casi da me studiati, tralasciando la minuziosa descrizione clinica di essi, che poco valore assume in questo lavoro.

Caso I. — Z..... T..... di anni 23, prostituta.

Ricoverata in clinica il 20 aprile corrente anno.

Ha tre sorelle e due fratelli che vivono e sono sani. Un fratello morì di scrofolosi.

Non ricorda di avere sofferto malattie proprie dell'infanzia. Qualche volta, essendo bambina, è stata colpita da febbre malarica; quindi stette bene fino all'età di 19 anni, in cui ebbe ulceri veneree e blenorragia, da cui guarì mediante cura adeguata.

Mestruata a 14 anni, la mestruazione proseguì poi sempre regolarmente.

Era già ammalata quattro giorni prima che entrasse in clinica, ove fu ricoverata in piena eruzione morbillosa,

Nella prima giornata di degenza la temperatura dell'ammalata oscillò fra i 40° e i 40° 5.

La Z. era molto sofferente, aveva dispnea fortissima e tosse asciutta, frequente, molesta.

Si voltava e rivoltava continuamente in letto, ed in nessun decubito trovava ristoro.

L'intelligenza era integra.

Gettando uno sguardo sommario su tutto il corpo della paziente, si rimaneva colpiti dall'eruzione morbillosa diffusa, ma più accentuata in corrispondenza della faccia, sulla quale si notava la tendenza degli elementi eruttivi alla confluenza, mentre questi nelle altre parti del corpo, specie negli arti inferiori, si mantenevano nettamente individualizzati.

Una spiccata iniezione vasale si osservava sulle mucose visibili, particolarmente evidente in corrispondenza della congiuntiva bulbare.

Oltre a ciò nelle mucose orale e palatina si osservavano delle chiazze echimotiche.

Lo sviluppo scheletrico era regolare; discretamente sviluppato il panicolo adiposo e le masse muscolari.

All'esame fisico degli organi intratoracici, di particolare si rilevava solo un leggiero catarro bronchiale diffuso.

Niente di speciale presentavano gli organi addominali.

Circa il decorso della malattia è da notarsi che al secondo giorno di degenza dell'ammalata in clinica, i sintomi precedenti manifestaronsi assai meno accentuati, e la temperatura del corpo che al mattino era di 40° 5, nel pomeriggio discese a 37° 8.

Nel terzo giorno l'eruzione morbillosa era quasi scomparsa, e la temperatura del corpo discese a 37°.

Seguì quindi la desquamazione e l'ammalata abbandonò il letto.

L'esame chimico delle orine, ripetutamente eseguito, non presentò niente di rilevante.

Nei pochi giorni di malattia, la mia attenzione si fissò quasi esclusivamente sull'esame microscopico e batterioscopico del sangue, delle feci e delle squame. Riferisco qui il risultato delle osservazioni fatte:

Esame del sangue. — Colle dovute cautele raccolsi il sangue della vena mediana cefalica del braccio sinistro, appena l'ammalata fu ricoverata in clinica, e cioè il giorno 20; e, fatti numerosi trasporti in materiali di coltura, posti in temperatura conveniente, non ebbi alcuno sviluppo di forme batteriche.

L'esame microscopico del sangue, ripetuto diverse volte nel corso della malattia, mi diede il seguente risultato:

20 aprile.
Corpuscoli rossi 4,100,000 — Emoglobina 36.
Equilibrio leucocitario:

Neutrofili	69.70
Linfociti	19.79
Eosinofili	2.10
Mononucleari grossi	2.21
Cellule di transizione	7.20

22 aprile.
Corpuscoli rossi 4,050,000 — Emoglobina 38.
Equilibrio leucocitario:

Neutrofili	79.23
Linfociti	9.46
Eosinofili	—
Mononucleari grossi	4.31
Cellule di transizione	7.00

24 aprile.
Corpuscoli rossi 4,200,000 — Emoglobina 38.
Equilibrio leucocitario:

Neutrofili	62.58
Linfociti	26.64
Eosinofili	1.36
Mononucleari grossi	7.22
Cellule di transizione	2.20

Esame delle feci. — Eseguii questo esame appena le feci furono emesse, ed il risultato ottenuto è stato il seguente:

20 aprile, ore 10.
Aspetto delle feci: *diarroiche*,
Forme batteriche isolate: *B. coli, Paracoli, B. lactis aërogenes, B. acidi lactici.*

20 aprile, ore 15.
Aspetto delle feci: *diarroiche*
Forme batteriche isolate: *B. coli, Paracoli, Micrococcus aquatilis, B. lactis aërogenes.*

20 aprile, ore 16.
Aspetto delle feci: *diarroiche.*
Forme batteriche isolate: *Paracoli, Streptococcus pyogenes, Micrococcus tetragenus, Micrococcus pyogenes albus.*

21 aprile, ore 9.
Aspetto delle feci: *poltacee.*
Forme batteriche isolate: *B. coli, B. acidi lactici, Micrococcus tetragenus, Streptococcus pyogenes.*

Esame delle squame. — Dalle squame isolai lo staphylococcus pyogenes albus, il micrococcus candicans, il diplococcus lanceolatus, la sarcina alba e lo staphylococcus pyogenes emorragicus, già descritto da me e dal dottor Marini, in questo stesso giornale (1), e costituente una individualità spiccata per i caratteri speciali che presenta.

L'esame delle squame lo praticai appena incominciato il periodo di desquamazione.

Caso II. — M..... V..... di anni 19, domestica.

Ricoverata in clinica il 23 aprile corrente anno.

Niente di gentilizio.

Non ricorda di avere sofferto malattie proprie dell'infanzia.

Adulta, fu colta dalle febbri malariche, che la tormentarono per lungo tempo. In seguito ebbe la poliartrite acuta, della quale guarì perfettamente in circa 30 giorni; e quindi, dopo breve periodo di tempo, fu colpita da vaiuoloide.

Dall'età di 13 anni, in cui comparve la mestruazione, è stata sempre dismenorroica.

L'affezione morbillosa, a detta dell'ammalata, avrebbe avuto i suoi prodromi dieci giorni prima dell'entrata in clinica. Senza alcuna causa apprezzabile la M. si sentì notevolmente infiacchita, ebbe cefalea, corizza, e pronta elevazione di temperatura.

La durò così per sei giorni; quindi le comparve alla fronte l'eruzione morbillosa, che andò poi diffondendosi su tutto il corpo.

Anche la M. fu ricoverata in clinica quando l'eruzione morbillosa era già estesa a tutto il corpo, ma in una forma piuttosto mite e assai più leggiera che nel caso precedente.

Le condizioni generali dell'ammalata erano discrete.

Essa decombeva tranquillamente in letto, e qualsiasi decubito le era indifferente. Conservava l'intelligenza chiara e rispondeva a tono alle domande. Anche in questo caso si notò che, mentre gli elementi eruttivi alla faccia

avevano in parte dei giri confluenti, mano a mano che si andava alle estremità inferiori del corpo la confluenza si faceva rara, finchè si trovavano degli elementi ben nettamente individualizzati.

Le mucose visibili erano poco arrossate. Lo sviluppo scheletrico era regolare, il pannicolo adiposo e la musculatura discretamente sviluppati.

L'esame fisico del torace denunziava un leggiero catarro bronchiale diffuso.

Niente di rilevante presentarono gli organi addominali.

Riguardo all'andamento della malattia si può dire che lo stesso giorno che l'ammalata entrò in clinica sfebbrò, ed all'indomani comparve già al viso la desquamazione. E, senza febbre ed in buone condizioni generali, rimase fino al terzo giorno di degenza in letto. In questo giorno, raccolte con l'ago di platino sterilizzato poche squame, ne feci penetrare alcune sotto la cute, come tentativo per provocare qualche processo suppurativo locale. E sia stata pura combinazione o fatto conseguente, dopo 5 o 6 ore dalla inoculazione delle squame l'ammalata fu colpita da forti brividi per la durata di oltre un'ora, ai quali seguì il rialzo di temperatura fino a raggiungere i 40°.

Esaminata l'ammalata rilevai che causa di tale repentino aggravamento era un focolaio pneumonico iniziatosi alla base del polmone destro che rimase circoscritto e si risolvette felicemente in terza giornata.

Trascrivo qui sotto, come feci per il caso I, il risultato delle prove sperimentali.

Esame del sangue. — Raccolto il sangue dalla vena mediana cefalica del braccio sinistro, ottenni risultato negativo per rispetto all'analisi batteriologica, ed il reperto microscopico è stato il seguente:

23 aprile.
Corpuscoli rossi 4,500,000 — Emoglobina 40.
Equilibrio leucocitario:

Neutrofili	73.50
Linfociti	15.60
Eosinofili	1.23
Mononucleari grossi	3.32
Cellule di transizione	6.35

26 aprile.
Corpuscoli rossi 4,300,000 — Emoglobina 38.
Equilibrio leucocitario:

Neutrofili	75.63
Linfociti	12.46
Eosinofili	1.37
Mononucleari grossi	5.44
Cellule di transizione	5.10

28 aprile.
Corpuscoli rossi 4,400,000 — Emoglobina 40.
Equilibrio leucocitario:

Neutrofili	79.39
Linfociti	15.44
Eosinofili	2.06
Mononucleari grossi	2.07
Cellule di transizione	1.04

Esame delle feci. — L'esame batteriologico delle feci, praticato subito emesse, mi diede il seguente risultato:

23 aprile, ore 18.
Aspetto delle feci: *conformate.*
Microrganismi isolati: *B. coli, Proteus vulgaris, Streptococcus pyogenes, Micrococcus candicans.*

25 aprile, ore 15.
Aspetto delle feci: *conformate.*
Microrganismi isolati: *B. coli, B. subtilis, Enterococcus Tierclin.*

Esame delle squame. — Dalle squame isolai lo staphylococcus pyogenes albus, il diplococcus lanceolatus, la sarcina alba, lo streptococcus pyogenes ed il micrococcus rosettaceus.

Quando comparve il focolaio pneumonico esaminai, il giorno 26, nuovamente il sangue dal punto di vista batteriologico, ma senza ottenere alcun risultato.

L'espettorato, assai scarso, comparve al secondo giorno. Esso presentava scarsi diplococchi, qualche corpuscolo rosso, poche cellule dell'epitelio polmonare, ed altri elementi epiteliali di poca entità.

Non è possibile quindi, dati gli scarsi elementi raccolti, stabilire se la inoculazione sotto cute delle squame sia stata la causa efficiente del focolaio pneumonico.

Ma il fatto che l'ammalata era a letto, riparata da qualunque influenza esterna che potesse determinare tali complicazioni; che in Clinica, durante il periodo di tempo in cui era ricoverata l'inferma, non eravi altro ammalato di polmonite; che l'ammalata era completamente isolata, in camera apposita, adibita alle malattie infettive; infine che le comunicazioni con le persone estranee al servizio erano proibite, tutto induce a ritenere che la complicazione sia stata provocata, più che altro, dalla inoculazione delle squame; tanto più che l'inferma era già in buone condizioni, senza febbre, e dopo qualche giorno doveva abbandonare il letto.

Inoltre, l'avere isolato dalle squame il diplococcus lanceolatus e l'avere ritrovato questo nell'espettorato, fa ritenere, se non in modo assoluto, ma con tutta probabilità, che il focolaio pneumonico sia stato determinato dalla inoculazione delle squame più che dalla eventuale inalazione di esse.

Non permettendo ancora gli studi finora fatti di sapere quale sia l'agente specifico del morbillo, se sia cioè uno speciale microrganismo, o magari un virus ultra microscopico, od un virus filtrabile, o magari anche una intossicazione intestinale, la nostra attenzione deve fissarsi più specialmente, se non esclusivamente sulla profilassi contro le complicazioni del morbillo.

Ed invero non possiamo pensare ad una profilassi preventiva contro la diffusione del morbillo, col provvedere al pronto isolamento dell'ammalato, perchè non sappiamo se abbiamo da fare con un virus fisso o volatile.

In secondo luogo poi non possiamo stabilire il tempo in cui dev'essere isolato l'ammalato, perchè non conosciamo ancora, o non esistono di fatto, dei sintomi prodromici tipici e costanti in tutti gli ammalati, che ci pongano in grado di provvedere in tempo all'isolamento dell'ammalato.

Non hanno infatti valore pratico, quale sintomo prodromico, nè la diminuzione notevole del peso del corpo nel periodo d'incubazione del mor-

billo, come ha rilevato il Mennier, nè l'iperleucocitosi polinucleare, osservata da Combe de Lausanne. Anche l'eruzione palatina, esposta dal Sevestre e d'Espine, si presenta troppo tardi e non costantemente. Similmente dobbiamo dire della stomatite eritematopoltacea, descritta dal Combes, delle produzioni epiteliali puntiformi del Koplick e dello sfregamento peritoneale o sintomo del Bolognini, perchè pur essi incostanti e non patognomonici. Unico criterio e dato positivo diagnostico del morbillo l'offrono le note caratteristiche dell'esantema; ma l'isolamento dell'infermo in questo periodo è superfluo, perchè tale pratica non ha mai arrestato l'ulteriore diffusione del morbo.

Non potendo quindi provvedere in tempo ed opportunamente all'isolamento dell'ammalato e sapendo, d'altra parte, che la morìa nei morbillosi non avviene tanto in conseguenza della malattia stessa, se il decorso è normale, quanto in conseguenza delle complicazioni, è d'uopo rivolgere tutti i nostri sforzi nel prevenire queste ultime.

Non vi ha dubbio che quasi tutte le complicazioni sono provocate dalle infezioni secondarie; le quali sono determinate sia dai batteri che si trovano allo stato saprofitico sulla pelle e sulle mucose dell'ammalato, e che, in conseguenza del processo morbilloso, hanno acquistato maggior virulenza, sia ancora dai batteri che trovansi eventualmente nell'ambiente esterno (difterite, tubercolosi, ecc.), i quali hanno facile attecchimento nell'organismo precedentemente debilitato dall'infezione morbillosa.

Gli sforzi quindi della profilassi devono concentrarsi per ora sulla preservazione dell'ammalato dalle infezioni secondarie; e per conseguenza, oltre alla disinfezione degli oggetti e dell'ambiente che circonda l'ammalato, devesi pensare maggiormente alla disinfezione dell'individuo stesso, e sopratutto a proteggerlo dalle lesioni di continuità della pelle e delle mucose.

Anche il Grancher (15) ritiene che la disinfezione delle vesti, letti, camera, ecc., appartenenti ai morbillosi sia utile non contro la malattia, ma per distruggere i microbi associati al morbillo di cui la virulenza è esaltata.

Il Valin (16) raccomanda pure le stesse pratiche di disinfezione, per distruggere, a suo avviso, i germi d'infezione secondaria (streptococchi, pneumococchi), per la maggior virulenza che acquistano in conseguenza della malattia.

Per massima, le pratiche di disinfezione consigliate dal Sevestre (17), dall'Iosias (18), dal Siredey (19), dal Casteret (20), ecc., valgono pur esse, in gran parte, per impedirne le complicanze.

E, mentre dobbiamo rinunciare allo isolamento collettivo dei morbillosi, è doveroso invece separare i casi complicati dai semplici.

Si sa che quando si ha in cura un morbilloso, è indispensabile consigliare l'assoluta nettezza della biancheria da letto e di quella che indossa

l'ammalato. La biancheria già adoperata dal morbilloso è necessario farla immergere in una soluzione antisettica, o farla bollire in una soluzione di sapone, facile a prepararsi nelle case private. Questa pratica la si dovrà consigliare in modo speciale nel periodo squamoso, per impedire che le squame si diffondano nell'ambiente, o vengano inalate od ingerite.

Quando un morbilloso presenta delle complicazioni, è bene anzitutto allontanarlo dagli altri morbillosi, collocandolo in una camera spaziosa, di temperatura costante, e rinnovando con frequenza l'aria dell'ambiente.

Durante il periodo delle squame, il morbilloso dev'essere sottoposto con scrupolosa diligenza alle cure antisettiche della pelle e delle mucose, con bagni tiepidi generali e spugnature con acqua e sapone, o con leggerissima soluzione di sublimato corrosivo.

È necessario inoltre ricorrere ai lavacri quotidiani degli occhi, delle narici, della bocca e della gola con soluzione borica tiepida, o con leggiera soluzione di permanganato di potassa (1 : 5000). Il Plique (21) suggerisce la disinfezione della pelle col bagno al sublimato al quinto per mille, e quello della bocca e delle narici con soluzione borica, avvertendo che le lavature del naso sieno leggiere, perchè se forti ed energiche possono provocare otiti.

È indispensabile inoltre proteggere l'ammalato da tutte quelle cause che possono produrre delle lesioni di continuo, anche leggiere, della pelle e delle mucose.

Occorre ancora assicurare la integrità del tubo digestivo, intervenendo prontamente quando è alterato.

Per preservare poi il morbilloso dalle complicazioni che eventualmente possono essere causate dagli agenti esterni, è bene separarlo dagli altri ammalati di malattia infettiva e contagiosa, e sopratutto tenerlo lontano dai tubercolotici e dai difterici. E sebbene per ora non sia possibile premunirlo dalla possibile complicanza d'indole tubercolare, lo si può preservare invece dalla temibile invasione difterica — quando all'epidemia morbillosa si associa la difterica — sottoponendo il morbilloso al trattamento immunizzante col siero specifico.

Cagliari, 1904.

BIBLIOGRAFIA.

1. PINNA e MARINI. *Studio batteriologico sulle squame dei morbillosi.* Policlinico, vol. VII-M, 1900.
2. SIMONIN. *Le angine banali nei morbillosi adulti.* La Presse médicale, 23 gennaio 1903.
3. POTEKHINE. *Morbillo e difterite.* Società di pediatria di Mosca, seduta 23 marzo 1899.
4. STEFFENS. *Patologia del morbillo.* Deut. Archiv für Kliniche Medicin, vol. LXII, n. 3-4, p. 323, 1899.
5. FOLGER. *Due casi di morbillo con setticemia.* Jahrb. f. Kinderh. Vol. XLVI, n. 1-2, p. 49, 1897.
6. POPPI. *Un caso di nefrite acuta consecutiva al morbillo.* La Presse médicale, 28 maggio 1898.

7. SIEUR. *Artrite suppurata dell'anca consecutiva al morbillo.* Arch. de Médecine et de Pharmacie militaires, giugno 1900.
8. LERMOYEZ. *Paralisi del ricorrente incurabile benigna consecutiva al morbillo.* La Presse méd., febbraio 1898.
9. SIMONIN et DOPTER. *Sindrome di Weber durante il decorso del morbillo.* Arch. de med. experim. et d'anat. pathol., Tomo XIV, p. 633.
10. DU CASTEL. La Presse méd., 28 aprile 1900.
11. GAUCHER et DRUELLE. La Presse méd., 9 dicembre 1903.
12. TRANTAS. *Complicazioni oculari rare del morbillo.* Gazette méd. d'Orient, 1900.
13. FAGE. La Presse méd., 6 agosto 1902.
14. MORAX. La Presse méd., 9 gennaio 1903.
15. GRANCHER. Accademia di medicina di Parigi. Seduta del 3 aprile 1900.
16. VALIN. *Della necessità della disinfezione dopo il morbillo.* Acad. de méd., 20 febbraio 1900.
17. SEVESTRE. *Cura del morbillo.* Journ. des praticiens, 1896, n. 48.
18. IOSIAS. *Terapia del morbillo,* Journ. des praticiens, 1897.
19. SIREDEY. *Dell'antisepsi nel morbillo.* Semaine méd., 1894, n. 48.
20. CASTERET. *Contagiosità e profilassi del morbillo.* La Presse méd., 6 luglio 1898.
21. PLICQUE. *La bronco-polmonite del morbillo. Sua profilassi. Suo trattamento.* La Presse méd., 25 febbraio 1899.

III.

ISTITUTO DI MEDICINA LEGALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. S. OTTOLENGHI

Reperto microscopico del polmone nelle asfissie meccaniche

con speciale riguardo al comportamento delle fibre elastiche

per il dottor ROBERTO SERRATRICE, assistente volontario.

I.

Ho fatto ricerche sperimentali su tre diverse forme di asfissia meccanica per poter confrontare fra loro i reperti microscopici dei polmoni, allo scopo di vedere se fosse possibile trarne una qualche conseguenza certa, ed utile alla diagnosi medico-legale delle varie forme asfittiche.

Le ricerche hanno avuto di mira principalmente lo studio delle fibre elastiche del polmone, per vedere se in esse avvenissero modificazioni, col variare della forma d'asfissia; studio suggeritomi dal professore Ottolenghi, che pose in rilievo l'importanza delle conoscenze istologiche delle fibre elastiche del polmone, facendole servire agli scopi medico-legali.

L'animale scelto è stato la cavia. Ho fatto tre serie di sei animali ciascuna: una per l'appiccamento, una per lo strangolamento, ed una per l'annegamento, facendo poi osservazioni di confronto, con polmoni di cavie decapitate. Le sezioni in paraffina previa fissazione e indurimento in alcool, sono state colorate, parte col metodo di Weighert, parte coll'ematossilina-eosina.

Dirò brevemente del reperto macroscopico e poi del microscopico.

Esame macroscopico. — La prima serie comprende sei cavie uccise per *impiccamento.* Gli animali pesavano in media da 300 a 400 grammi. Il laccio a scorsoio teneva l'animale liberamente sospeso. La morte avvenne in media dopo 8-10'; le sezioni furono praticate dopo 1-2 ore.

I risultati di tali sezioni sono i seguenti:

Occhi con pupille contratte in quattro casi; in due casi un po' rilasciate.

Cervello prevalentemente anemico in tutti i casi; non sono state trovate ecchimosi pericraniche.

Nel torace, in due casi, ecchimosi sottopleurale.

Polmoni in tutti i casi con evidente iperemia diffusa, più pesanti del solito e di consistenza più dura del normale, e di colorito rosso-bluastro. La pleura in due casi mostra una fitta rete di iniezione venosa. Al taglio, anche senza pressione, esce un liquido sanguigno scuro. Cuore completamente vuoto in quattro casi: in due casi cuore destro pieno, senza coaguli.

Fegato, reni e milza senza evidenti congestioni o iperemie. Non si sono riscontrate ecchimosi sulle sierose intestinali e sul peritoneo.

Al collo non si sono notate lacerazioni muscolari, nè lesioni vasali. Osso joide sempre sano: trachea in due casi ripiena di liquido spumoso-mucoso; laringe in un sol caso molto arrossata. Tralascio di parlare del solco che per le condizioni nelle quali si è formato (peli, ecc.) non può avere caratteri certi.

La seconda serie comprende ugualmente sei cavie uccise per *strangolamento*. Il laccio posto intorno al collo, è stato tirato dai due capi, mentre veniva tenuto fisso l'animale medesimo. La morte è avvenuta dopo 10-15' in media; le sezioni furono fatte dopo 2 ore.

Cervello, anche in questo caso, prevalentemente anemico; in due casi però era iperemico. In due casi evidenti ecchimosi pericraniche. Nel torace in quattro casi abbondanti ecchimosi sottopleurali. I polmoni hanno l'aspetto di quelli dell'appiccamento; solo si nota nei bordi dei lobi, specialmente superiori, un leggero grado di enfisema. Nel taglio si vede uscire abbondante liquido sanguigno, evidentemente schiumoso. Il cuore non offre particolari notevoli; lo stato di riempimento del cuore destro è stato osservato solo in un caso.

Fegato, reni e milza non congestionati. Joide sano; discreto stravaso sanguigno nei muscoli del collo. Trachea in quattro casi contenente liquido spumoso-sanguigno. Mucosa del faringe e laringe, sempre molto iniettata ed iperemica.

*
* *

La terza serie comprende sei cavie uccise per *annegamento*: gli animali sono stati immersi nell'acqua comune colle zampe legate, e la morte è avvenuta in media dopo 8'. Sezioni dopo 2-3 ore.

Cervello in quattro casi anemico; in due casi si è notata un'iperemia meningea ed un numero notevole di punteggiature rosse nella sostanza bianca. La mucosa laringea di colorito rosso-vivo; non si è osservato vero edema glottideo. Trachea con masse finamente schiumose, biancastre. Polmoni molto voluminosi, pallidi, con punti ecchimotici di color rosso-vivo. Non si accasciano all'apertura del torace. Al taglio, in due casi si è trovata la superficie del polmone quasi asciutta, in quattro casi umida, per fuoriuscita di liquido dagli alveoli polmonari. Nel parenchima polmonare, in tutti i sei casi, ecchimosi di varia grandezza, a forma di chiazze rosso-vivo, che spiccano sul circostante tessuto normale. In quattro casi si riscontra un leggero grado di enfisema nei margini anteriori dei lobi inferiori. Tre di questi avevano la superficie del polmone umida, ed uno asciutta. Spremendo i polmoni, esce schiuma molto aereata. Cuore vuoto nei due ventricoli in quattro casi; in due casi sangue fluido nel cuore destro. Sangue circolante in prevalenza liquido. Stomaco, e prime porzioni dell'intestino, contenenti acqua. Il fegato mostra costantemente una marcata iperemia, che non si è riscontrata negli animali uccisi per appiccamento (asfissia del fegato del Martin?). Reni normali; milza leggermente iperemica.

*
* *

Esame microscopico. — Osservando i preparati microscopici, colorati col *metodo di Weighert*, delle due prime serie riguardanti l'*appiccamento* si nota:

L' aspetto della trama polmonare non offre differenze notevoli da quella del

polmone normale si osservano spazi vuoti di diversa grandezza e forma, nel tessuto polmonare, che rappresentano i dotti alveolari e gli orifici di entrata o base degli alveoli stessi. Si osservano i broncheoli respiratori che si dividono formando i dotti alveolari, i quali mostrano nelle loro pareti delle escavazioni corrispondenti agli orifici di entrata degli alveoli. Di questi, alcuni si vedono isolati, per essere stati tagliati trasversalmente. ed hanno una forma presso che circolare. Tanto i dotti alveolari, che gli alveoli, sono circoscritti da fibre elastiche che decorrono in vario senso. Esse sono disposte circolarmente nei dotti alveolari, e formano veri anelli negli orifici di entrata degli alveoli. Da questi anelli si diramano sottili fibre elastiche, che costituiscono, decorrendo longitudinalmente, le impalcature delle pareti alveolari. I tramezzi o setti alveolari sono ricchi di fibre elastiche che decorrono in tutti i sensi, partendo da un orificio alveolare, per andare all'altro, e da una parete dei dotti per raggiungere quella vicina. I dotti alveolari hanno dimensione massima da 100 a 120 μ in lunghezza e da 30 a 60 in larghezza; gli orifici alveolari misurano da 60 a 80 μ in lunghezza e da 40 a 50 in larghezza.

A forte ingrandimento (oc 3, ob. 8ª, Koristka) si può studiare la fibra elastica nei suoi dettagli Si vede che l'anello che circoscrive l'orificio alveolare è formato da un vero fascio di fibre attorcigliate le une sulle altre, con direzione sinuosa, ricche di diramazioni che scendono lungo la parete dell'alveolo, si partono dall'orificio per raggiungere l'orificio vicino, traversando la sostanza interstiziale con direzione varia. Onde tutto il campo è occupato da fibre elastiche di varia grossezza che si intrecciano in mille modi formando una fitta rete a maglie più o meno larghe.

Si ha così la conformazione netta dello stroma polmonare che, come è stato detto, non differisce sostanzialmente da quello del polmone normale di cavia.

Gli alveoli sono, come in questo, più o meno ampî, più o meno regolari, ma la loro ampiezza non supera nè è inferiore a quella media degli alveoli del polmone sano.

Tra i diversi orifici di entrata degli alveoli ed i condotti alveolari, è interposto il parenchima polmonare che mostra una quantità di alveoli a più piani, di forma poligonale o circolare, circoscritti da fibre elastiche che formano così una rete a maglie strette e dense.

Quivi, in alcuni preparati, si può scorgere la presenza dei capillari delimitati da finissime fibrille elastiche, a decorso sinuoso, spesso interrotto dalla sezione. Tali capillari, nei preparati ove sono visibili, si trovano in vicinanza dei margini degli orifici alveolari.

Le fibre elastiche, tanto dei dotti, che degli orifici alveolari, delle pareti e dei setti interalveolari, non mostrano traccie sicure di rotture: qua e là sono nettamente tagliate, interrotte, ma non si può in alcun modo accertare che siano lacerate o strappate.

Osservando minutamente i preparati di questa serie, si riscontra, quasi costantemente, che in qualche orificio alveolare è possibile, con un forte ingrandimento, osservare i capillari che sporgono nel lume dell'alveolo stesso.

Inoltre: in alcuni preparati, è facile vedere che lo stroma polmonare ricorda l'aspetto del polmone fetale, descritto dall'Ottolenghi. Si vede cioè, che gli spazî vuoti dello stroma polmonare, rappresentanti i dotti e gli orifici alveolari, sono più piccoli che non quelli delle zone che si debbono dire normali (lunghezza degli orifici alveolari 30-50 μ, larghezza 10-20 μ).

Gli orifici alveolari sono inoltre schiacciati, come se le pareti tendessero ad accollarsi reciprocamente: hanno forme irregolari, raramente circolari, e appaiono come se non fossero stati distesi dalla respirazione. Del resto, la disposizione ed il decorso delle fibre elastiche, non sono diversi da quelli prima descritti: anche qui gli orifici alveolari sono delimitati da fasci di fibre elastiche; le pareti dei dotti e degli alveoli sono formate da una fitta rete di fibre, decorrenti in vario senso, e gli spazî interalveolari sono riccamente solcati, in tutte le direzioni, da fibre di varia grossezza.

Non vi è dunque modificazione nella compagine scheletrica della parte re-

spiratoria del polmone: vi è soltanto una modificazione nell' ampiezza degli alveoli, e nella loro forma.

*
* *

I preparati della 2ª serie (*strangolamento*) mostrano, ad un dipresso, gli stessi fatti sopra descritti, per quel che riguarda le fibre elastiche dei dotti alveolari e degli alveoli. Anche qui l'ampiezza dei dotti e degli alveoli non è inferiore a quella normale; si può dire che, in generale, il reperto microscopico è molto simile a quello riscontrato per l'appiccamento.

Si osservano, in alcuni preparati, zone con alveoli e dotti dilatati, più ampî del normale (lunghezza media degli alveoli 120-150 μ, larghezza 80-100) che contrastano appunto colle zone vicine per la grandezza dei fori dello stroma polmonare e per la sottigliezza del tessuto interposto. A parte questa dilatazione, nulla si osserva a carico delle fibre elastiche: esse decorrono normalmente, non mostrano alterazioni di sorta, non rotture o altro.

I preparati microscopici, che corrispondono alle porzioni marginali dei polmoni mostrano delle cavità ampie, evidentemente formate per la fusione di alveoli fra di loro.

Si vede che queste ampie cavità sono circondate interrottamente da fibre elastiche disposte a segmento di circolo, ricordando così gli anelli elastici degli orifici alveolari che si sono fusi fra di loro. Tali zone, colpite da enfisema interstiziale, sono del resto rarissime, e si vedono in quattro o cinque preparati, su oltre ottanta.

A forte ingrandimento si vedono i capillari che debordano nel lume alveolare, abbastanza frequentemente.

*
* *

I preparati della serie 3ª (*annegamento*) colorati col metodo Weighert, colpiscono per la ampiezza degli spazî vuoti esistenti nello stroma polmonare. Questi spazî corrispondono ai dotti alveolari ed agli orifici degli alveoli. I dotti sono ampî slargati: le insenature corrispondenti agli orifici di entrata degli alveoli, sono meno pronunciate che non nel normale, come se fossero appiattite.

I dotti alveolari misurano in media 140-180 μ in lunghezza, 60-90 in larghezza: gli alveoli misurano 100-130 μ in lunghezza, 80-100 in larghezza. Qualche orificio alveolare si osserva intero: la maggior parte di essi mostra l'anello, che lo circoscrive, tagliato. La fitta rete corrispondente alle pareti alveolari, appare ben delineata. Le porzioni di tessuto polmonare che si trovano tra i fori dei dotti alveolari e degli alveoli appaiono ridotte; in alcuni punti, tra un alveolo e l'altro, corre appena una sottilissima striscia.

I setti interalveolari sono assottigliati, e tutto il preparato si mostra bucherellato da fori più o meno ampî e più o meno regolari. A forte ingrandimento si osserva però che le fibre elastiche si comportano come nei preparati normali. Gli orifici alveolari, le pareti dei dotti e degli alveoli, sono circondati da fasci di fibre elastiche, che decorrono in tutte le direzioni e sono quindi tagliate in tutti i sensi. Tali fibre sono, senza dubbio, più sottili, meno spesse, meno robuste del polmone normale. In alcuni punti i fasci di fibre che circoscrivono gli orifici alveolari, sembrano ridotti ad una sola fibra. A forte ingrandimento si vede invece che i fasci sono sempre formati da più fibre, fortemente addossate le une sulle altre e stirate in guisa da formare un tutto unico.

Tra un orificio alveolare e l'altro, e tra un dotto alveolare e l'altro si nota sempre la rete di fibre elastiche notata nel polmone normale; le maglie di detta rete sono più allungate e più strette. Non si osservano i capillari debordanti nel lume alveolare. Questo è l'aspetto della grande maggioranza dei preparati: non

si osservano evidenti rotture di fibre elastiche, non alterazioni nella struttura degli alveoli. Il tessuto polmonare, quindi, si deve dire normale. È avvenuta una distensione notevole degli alveoli e dei dotti alveolari, che ha portato, come conseguenza, un assottigliamento delle fibre elastiche, ed una riduzione apparente del tessuto polmonare, il quale, essendo distribuito su più larga superficie, perchè spinto dalle pareti degli alveoli dilatati, appare come se fosse rarefatto, mentre non lo è.

In qualche preparato, specialmente in alcuno di quelli interessanti i margini polmonari, si osservano ampie cavità irregolarmente ed incompletamente circondate di fibre elastiche, che non hanno più la loro caratteristica speciale, di decorrere sinuose, ma intere, da un punto all'altro. Tali ampie cavità, o meglio vuoti, esistenti nello stroma polmonare, sono molto simili a quelle già descritte nei preparati dello strangolamento, ed anche queste ripetono la loro origine dalla avvenuta fusione di alveoli per rotture delle pareti e dei setti interalveolari.

Anche per l'annegamento, i preparati con tale reperto sono molto rari: da notarsi, che si riscontra questo enfisema interstiziale, anche in qualche preparato di polmone di cavia trovato asciutto, o almeno povero d'acqua, all'esame macroscopico.

*
* *

Esaminando i preparati relativi all' *appiccamento* colorati coll' *ematossilina-eosina* si nota:

In alcuni bronchi e broncheoli l'epitelio è integro, in altri ampiamente sfaldato. Alcuni broncheoli sono come ostruiti da zaffi contenenti cellule epiteliari, sangue e muco: altri broncheoli sono perfettamente pervii e con tutti gli elementi istologici normali.

Un fatto notevole e costante in tutti i preparati è lo stato di forte riempimento dei vasi peribronchiali, che spiccano per la loro colorazione rossa sul circostante connettivo peribronchiale, il quale, in molti casi, mostra un' evidente infiltrazione cellulare, tale da ricordare il reperto anatomo-patologico della peribronchite.

Gli alveoli più vicini ai broncheoli si mostrano, qualche volta, in parte occlusi da cellule epiteliali e da depositi granulosi.

Esaminando molti preparati si vedono zone che si possono dire normali, interposte ad altre evidentemente iperemiche e congeste. Tutti i vasi sanguigni, in queste zone, sono ripieni di sangue. I capillari, per la loro replezione, sono molto dilatati: invadono tutto lo spazio interalveolare, che appare uniformemente colorato in rosso. In alcuni punti si vedono benissimo le anse dei capillari ripieni di sangue, debordare nel lume degli alveoli che sembrano così più ristretti.

Quelle zone che colorate col Weighert, mostravano gli alveoli schiacciati e non distesi, mostrano, colla doppia colorazione, un vero accasciamento delle pareti alveolari. In queste zone, i capillari non sono tanto ripieni di sangue come altrove.

*
* *

Nei preparati di cavie morte per *strangolamento*, si osservano, su per giù, gli stessi fatti precedentemente descritti. Anche qui alcuni piccoli bronchi sono come occlusi da masse muco-spumose; contengono anche sangue e cellule epiteliali. Il tessuto peribronchiale mostra i vasi fortemente ripieni: i setti interalveolari sono, qua e là, invasi da un'abbondante infiltrazione sanguigna. I capillari, in alcuni punti, sono abbondantemente ripieni di sangue, debordano nel

lume alveolare e spiccano per la loro colorazione rossa. Molti alveoli sono ripieni di corpuscoli sanguigni e di larghe cellule dell'epitelio polmonare desquamato.

Qualche rara zona di polmone appare quasi anemica; ha gli alveoli molto dilatati ed ampii, completamente vuoti e coi capillari non ripieni. Le arterie e le vene sono ripiene di sangue in quasi tutti i preparati: nelle zone con alveoli dilatati si trova qualche vaso in parte vuoto.

* * *

Nei preparati di polmoni di cavie annegate si osservano:

Parziali occlusioni dei bronchi medii e piccoli, formate da masse mucose, contenenti l'epitelio che tappezza la mucosa dei bronchi stessi, che in quasi tutti i preparati, si vede sfaldato largamente, tanto che la tonaca propria connettivale ed elastica del bronco, rimane completamente sprovvista di epitelio. Nel connettivo peribronchiale i vasi sanguigni sono quasi sempre vuoti.

Qua e là, ma molto di rado, si scorge qualche alveolo occluso da masse cellulari. Per quel che riguarda i vasi sanguigni, si può dire che il fatto più accentuato, è una diffusa anemia. I vasi sono di prevalenza vuoti: qualche vena contiene dei piccoli zaffi sanguigni. I capillari non sono dilatati onde non spiccano, per la loro replezione, in vicinanza dei bordi alveari. Si osserva invece, e con una certa frequenza, che, nei punti corrispondenti alle ecchimosi, abbastanza numerose, notate, gli alveoli, in gruppi di quattro o cinque, sono ripieni di sangue disciolto. In questi punti, ed anche per un certo tratto all'intorno, si nota una infiltrazione emorragica, anche nel tessuto interstiziale del polmone.

In alcuni preparati si vede che gli alveoli sono invasi da liquido, in parte sanguinolento: gli alveoli sono occlusi da masse trasparenti che contengono cellule più o meno grandi, con o senza nucleo. Inoltre, in qualche punto, si osservano le cellule epiteliali più grosse del normale, come rigonfie, con nuclei più grossi che si colorano meno delle altre. Questo reperto, ed il precedente, non si ha nei preparati di polmone che macroscopicamente appariva asciutto o, almeno, privo di acqua.

II.

Riassumendo quanto finora è stato detto e tralasciando di discutere il reperto macroscopico, che mostra, com'è naturale, i sintomi della morte per asfissia, quale più quale meno pronunciato, quale più quale meno frequente, si deduce quanto segue:

Nella morte per appiccamento, lo stroma polmonare non mostra alterazioni di sorta. Gli alveoli e i dotti hanno le dimensioni normali, le fibre elastiche non accennano ad alcuna modificazione avvenuta. Si sono osservate alcune zone con alveoli un po' più piccoli del normale, come accasciati.

Non deve meravigliare che in un polmone asfittico si trovino zone atelettasiche, zone dipendenti da quei bronchi o broncheoli otturati da sangue e da muco. Del resto, qui non si può parlare di vera atelettasia: si tratta soltanto di un accasciamento delle pareti degli alveoli, dovuto alla elasticità dopo il riassorbimento dell'aria contenuta.

Si è poi riscontrato un vero ingorgo sanguigno del polmone: una congestione diffusa evidentissima nei capillari interalveolari (Borri), con parziale occlusione di qualche alveolo per masse granulose e di cellule.

Si è poi notato qualche bronchiolo con l'epitelio sfaldato, ed in parte ostruito da muco, sangue e cellule epiteliali.

Nella morte per strangolamento, si è osservato che la maggior parte dei dotti alveolari e degli alveoli ha aspetto, dimensioni e forme normali. Anche qui le fibre elastiche non mostrano alcuna alterazione. Si sono osservate zone con alveoli più ampi e dilatati, ma a pareti integre, ed altre con evidente fusione di più alveoli per rottura delle pareti e dei setti interalveolari. Certamente questo reperto non può avere grande valore patognomonico, perchè è comune ad altre asfissie, non meccaniche. I preparati microscopici hanno poi dimostrato qualche occlusione delle piccole vie respiratorie, fatta da masse cellulari e da epitelio, nonchè uno stato di congestione di alcune zone del polmone, con stravaso sanguigno ed una iperemia quasi generale.

Nella morte per annegamento si è osservato un fatto costante in tutti i preparati: la dilatazione notevole dei dotti alveolari e degli alveoli stessi, senza però lesioni evidenti delle fibre elastiche delle pareti alveolari e dei setti.

Questa dilatazione colpisce sopratutto per la sottigliezza delle striscie dello stroma parenchimale interposte tra gli alveoli ed i dotti, striscie, che in alcuni punti, sembrano lievi linee punteggiate dai nuclei. Si ha, in una parola, l'impressione che la sostanza polmonare, nonchè le fibre elastiche e gli altri elementi, abbiano subito una vera rarefazione, una distruzione, a spese delle ampie cavità alveolari. Con un esame più attento, si vede invece che nessuna alterazione sostanziale è avvenuta, che le pareti alveolari sono distese, ma non rotte, e che le fibre elastiche e gli altri elementi non hanno sofferto istologicamente, ma sono stati soltanto distesi su più ampia superficie. In questo caso si tratta adunque, ed unicamente, di un rigonfiamento del polmone, per impedimento alla respirazione (Maragliano) ovvero di un enfisema acuto vescicolare (Ziegler).

In alcune zone, le marginali sopratutto, si è notato qualche cosa di più. Quivi si osservano, benchè raramente, ampie cavità irregolari, parzialmente circondate da fibre elastiche disposte a segmenti di circolo, interrotte spesso ed irregolarmente distribuite. Tali ampie cavità sono la conseguenza della fusione di due o più alveoli contigui, per avvenuta rottura di pareti e setti alveolari, o almeno per allargamento di spazi o lacune preesistenti nelle pareti alveolari.

È certo che tali rotture, o tali allargamenti, sono stati fatti o dal liquido penetrato fin nei più fini alveoli e di lì migrato nel tessuto interstiziale (Paltauf) o nello stroma parenchimale (Borri), o dall'aria fortemente compressa negli alveoli dalla soprastante colonna liquida occludente i grossi bronchi, ciò che spiegherebbe la presenza di queste ampie cavità, anche nei polmoni trovati asciutti o almeno poveri di acqua.

Si ha dunque un vero enfisema interstiziale che però, bisogna ammetterlo, è assai raro a riscontrarsi. Del resto, si sa dalla fisiologia, che gli alveoli possono espandersi fino a quadruplicare la loro capacità, senza che si possa parlare di ectasia alveolare, o che avvengano rotture delle pareti alveolari stesse.

Oltre a questo enfisema vescicolare e interstiziale, che si osserva, il primo diffusamente in tutti i preparati, ed il secondo assai di rado nelle zone marginali

del polmone, il reperto microscopico ha mostrato: sfaldamenti dell'epitelio delle medie e piccole vie bronchiali, con parziali occlusioni di esse; presenza di masse cellulari in alcuni alveoli; numerose ecchimosi, ben riconoscibili per lo spandimento di sangue liquido in molti alveoli, e per infiltrazione sanguigna nel tessuto interstiziale.

***

I reperti microscopici, così diversi, sono certamente da metteri in relazione col meccanismo dell'asfissia, che varia nei tre generi di morte asfittica studiati. In tutti e tre i casi, il polmone compie sforzi violenti per vincere l'ostacolo espiratorio, rappresentato nell'appiccamento e nello strangolamento dal laccio, nell'annegamento dal liquido, oltre a sforzi inspiratorii, provocati dal bisogno di ossigeno.

Nell'appiccamento, ove il peso del corpo agisce in guisa che l'azione del laccio si esplica in modo uniforme e costante, alzando la base della lingua ed impedendo l'accesso dell'aria, la morte avviene rapidamente. Il lavoro di mantice del polmone, per sforzi inspiratorii, è violento; ma non penetra aria nel polmone, o almeno ne penetra pochissima. Lo sforzo espiratorio è ugualmente violento, per vincere l'ostacolo insormontabile, ma è breve, perchè la morte sopraggiunge presto, od almeno i movimenti polmonari si paralizzano presto. Ed in questa forma di morte asfittica, si riscontra nel polmone qualche zona che ricorda l'atelettasia per riassorbimento dell'aria dagli alveoli, nonchè la grave e diffusa congestione polmonare.

Nello strangolamento, l'azione del laccio si sviluppa in modo meno costante ed uniforme. Anche qui si ha una occlusione delle vie aeree superiori per innalzamento della base della lingua, ma la morte avviene meno rapidamente, appunto perchè l'azione del laccio, che agisce in direzione trasversa, è meno violenta che non nell'appiccamento, ove entra, per fattore costante, il peso del corpo, e non la forza di trazione della persona che produce lo strangolamento. Per questa minore rapidità della morte, per l'agonia più o meno prolungata, si possono trovare zone di enfisema interstiziale, insieme colla congestione polmonare diffusa, come nell'appiccamento.

Nell'annegamento, riscontriamo che i fenomeni di alterato circolo, tanto manifesti nelle due forme asfittiche precedenti, sono invece poco visibili. Si può dire, che nell'appiccamento e strangolamento esiste una violenta congestione e diffusa iperemia; nell'annegamento, invece, uno stato che assomiglia piuttosto all'anemia, salvo la presenza di ben visibili e talora numerose ecchimosi parenchimali.

All'incontro, le modificazioni degli alveoli polmonari, sono molto più marcate, che non nelle precedenti forme asfittiche, e tanto diffuse da costituire, quasi, una caratteristica del polmone di annegato, definita: ipervolume polmonare. Il reperto microscopico mostra abbondanti zone distese, ampliate, con alveoli a pareti sane, senza che siano avvenute alterazioni nella compagine elastica del

polmone, ed altre rare zone, ove la dilatazione alveolare è mista con cavità ampie, prodotte da fusioni alveolari, per rottura di pareti. Cosicchè tutta l'azione meccanica dell'asfissia si è svolta sulla parte respiratoria del polmone, interessando parzialmente il sistema circolatorio.

In questa forma di asfissia il lavoro del polmone, per gli sforzi inspiratorii ed espiratorii, è minore che non nelle forme precedenti, perchè l'ostacolo (liquido) è meno insormontabile. Pur tuttavia la dilatazione alveolare dal polmone è massima, e le zone di enfisema interstiziali sono sempre visibili nei margini. Ciò si deve senza dubbio riferire al fatto che lo sforzo espiratorio si compie, nell'annegamento, da polmoni già in istato di iperreplezione inspiratoria, per l'aria penetrata, mista o no al liquido, nel periodo delle grandi inspirazioni (Borri), senza tralasciare di osservare che il liquido penetrato direttamente negli alveoli, o l'aria fortemente compressa dalla colonna liquida che si ferma nelle grandi e medie vie bronchiali, e che non scende negli alveoli per la legge dell'impenetrabilità dei corpi (reperto di polmoni asciutti) agiscono direttamente, come forze dilatanti sulle tenui pareti alveolari. — Non mi addentro nella discussione delle cause di questo ipervolume polmonare (iperaeria del Casper - enfisema acquoso del Brouardel, ecc.), argomento trattato ampiamente da Wachholz e Heroszkiewicz, e vengo senz'altro a discutere, brevemente, i reperti microscopici dal punto di vista della pratica medico-legale.

III

L'argomento dell'asfissiologia ha sempre attirato su di sè l'attenzione degli studiosi. Si è voluto cercare, per ogni singola forma d'asfissia meccanica, un carattere speciale, tipico, che permettesse di far la diagnosi nei casi incerti.

Il reperto macroscopico non è stato sempre sufficiente, perchè lo stesso carattere, che si trova in molti casi, può in altri mancare del tutto. Così è, per esempio, delle ecchimosi puntiformi epicraniche, sub-pleurali, viscerali, ecc., studiate dal Chiodera. Esse si riscontrano in molti casi di morte per asfissia meccanica, e non meccanica, ed in molti altri casi non si riscontrano affatto. Così dicasi per la congestione o viceversa per la ischemia della milza, per la cosiddetta asfissia del fegato, per il colorito del sangue, per la sua fluidità, per lo stato di riempimento o meno del cuore destro e via (Szabinsky - Reuter - Reinsberg - Martin - Modica - Strassmann, ecc.). Tutti questi reperti hanno perduto del loro valore assoluto, appunto perchè non sono costantemente riscontrabili.

Si è cercato allora il reperto microscopico, sperando di trovare in questo qualche elemento più positivo per la diagnosi. Tali studi, importantissimi, sono ancora un po' sparsi ed incompleti: forse un esame comparativo e sistematico dei varii organi potrà recare notevoli vantaggi.

Riferendomi ai risultati delle mie osservazioni fatte su tre forme asfittiche meccaniche, debbo dedurre che il solo esame microscopico del polmone non autorizza a stabilire sempre, ed in tutti i casi, una diagnosi certa ed assoluta delle

varie forme di asfissia. Ma nello stesso tempo l'esame microscopico si dimostra di una grande utilità per confermare una diagnosi, o per fare dei confronti con forme che somigliano all'asfissia.

Per l'appiccamento e lo strangolamento, il reperto macroscopico del solco può talora da solo bastare alla diagnosi. Non va dimenticato però che qualche volta il solco può mancare, o non avere le caratteristiche speciali che lo fanno ritenere avvenuto in vita. In tali casi, quand'anche gli altri caratteri macroscopici della morte per appiccamento o strangolamento fossero dubbi, gioverà moltissimo il reperto miscroscopico del polmone. Potranno riscontrarsi, o no, zone enfisematose ovvero atelettasiche, ma si riscontrerà sempre l'iperemia polmonare, accentuata, caratteristica, diffusa, paragonabile all'ingorgo polmonare infiammatorio, e da questo differenziabile per la sua estensione a tutti e due i polmoni completamente, e non a porzioni limitate di lobi.

L'annegamento ha fornito agli studiosi largo campo di indagini, appunto perchè l'esame esterno del cadavere può non dare caratteri sufficientemente costanti per la diagnosi e perchè la presenza del cadavere nell'acqua può indurre nel cadavere stesso, delle modificazioni che possono provocare fallaci giudizi. Così si è sviluppato lo studio della crioscopia del sangue (Carrara) e l'esame anche dei vegetali e della fauna dell'acqua. In questo campo, appunto, l'esame microscopico del polmone può riuscire sommamente utile, per quanto, finora, manchi un reperto assolutamente certo ed incontestabile. Lo Schmidt ha dato grande importanza alle rotture alveolari che si osservano nei margini polmonari: egli dice che gli alveoli delle zone marginali, che sono sempre privi d'acqua, si rompono fondendosi a catena, ed ha voluto in ciò vedere un carattere patognomonico della morte per annegamento. Ma si è visto che tali rotture avvengono anche nelle zone marginali dei polmoni di animali morti per strangolamento, onde il fatto viene a perdere molto della sua importanza.

Si è voluto dare una grande importanza alle formazioni di ecchimosi parenchimali, che, realmente, si riscontrano numerose nei polmoni di annegati, e che sono sempre ben dimostrabili al microscopio, con la presenza di alveoli pieni di sangue disciolto, con infiltrazione sanguigna nella sostanza interstiziale. Ma anche questo carattere non è esclusivo della morte per annegamento: l'Ottolenghi e il Nazari lo hanno riscontrato e studiato in un caso di morte per asfissia da ossido di carbonio del gas illuminante.

Nè maggior valore possono avere il distacco epiteliale dei piccoli e medi bronchi, e la parziale occlusione delle medie e piccole vie aeree per masse mucose, con cellule ed altro, riscontrate anche da altri osservatori (De Dominicis), perchè tali reperti sono comuni anche ad altre forme asfittiche.

L'unico fatto che ancora rimane, e che può sempre servire per una diagnosi è l'ipervolume in toto del polmone, il rigonfiamento del polmone per impedimento alla espirazione (Maragliano). Questa dilatazione alveolare è sempre ben visibile nei preparati microscopici di polmone di annegato, ed è facilmente riconoscibile, perchè l'aspetto del polmone così dilatato nei suoi alveoli e nei suoi dòtti colpisce anche ad un esame superficiale. Anche in altre forme di asfissia (stran-

golamento) si osservano zone di polmone con alveoli dilatati: ma tali zone sono raramente reperibili in mezzo ad altre numerose, normali. Nell'annegamento, invece, la dilatazione è un fatto generale, e le poche zone rimaste, diciamo pure normali, contrastano per la loro piccola estensione e per il loro scarso numero.

Tale rigonfiamento del polmone, tale enfisema acuto vescicolare, per la sua diffusione a tutti e due i polmoni completamente, potrà sempre servire, quale mezzo diagnostico. È poi notevole il fatto, che tale enfisema acuto si riscontra non solo nei casi in cui, indubbiameute, si può dimostrare l'avvenuta penetrazione di acqua negli alveoli, anche col microscopio, ma ancora nei casi di annegamento con polmone o asciutto, o, almeno, povero di acqua: ciò che dimostra che la dilatazione alveolare è un fatto concomitante all'annegamento, ed è dovuto ad una iperestensione alveolare per storzi espiratori, quando già sussisteva l'iperreplezioue alveolare.

L'enfisema vescicolare nell'annegamento può, dunque, considerarsi, se non addirittura patognomonico, almeno assai importante, perchè nel cadavere immerso nell'acqua, non si produce un vero enfisema vescicolare, anche ammessa la penetrazione di acqua nel polmone (edema acquoso).

Tale reperto, poi, già di per sè importantissimo, acquista maggior valore, quando si voglia istituire una diagnosi differenziale tra un polmone annegato ed un polmone che a questo somiglia moltissimo per i caratteri macroscopici (polmone voluminoso, che non si accascia all'apertura del torace, molle, soffice, pallido, ecc.), e che, pur tuttavia, non ha nulla a che vedere con un polmone asfittico: voglio dire del polmone in preda a enfisema vero, sostanziale o cronico.

Per tale ricerca giova l'esame accurato delle fibre elastiche del polmone, e la osservazione minuta dello stato di conservazioae del tessuto polmonare.

Per quanto oggi si discuta da qualche antorevole studioso (Sudsuki-Konosuki) se veramente nell'enfisema cronico avvenga una distruzione delle fibre elastiche, distruzione ammessa dalla maggior parte degli autori, è certo, che il polmone enfisematoso ha un aspetto microscopico tutto speciale. Ciò è dovuto a vaste lacune, o deiscenze o stomata, non circondate da fibre elastiche, le quali non stanno in alcun regolare rapporto con questi stomata, a margini irregolarmente dentellati, talvolta ovali, altre volte rotonde (Hansemann).

Tali stomata o deiscenze dell'Eppinger, che per alcuni sono formate da ingrandimenti delle lacune normali (Ziegler) o per obliterazione dei vasi (Thierfelder) o per un processo necrobiotico che conduce alla totale rarefazione del tessuto (Virchow), sono costanti nell'enfisema sostanziale e danno al preparato l'aspetto di un tessuto enormemente rarefatto, per formazione di vaste lacune non circondate che in parte da fibre elastiche, dovute a distruzione delle pareti alveolari.

Il processo si svolge per una degenerazione di epiteli interposti a capillari, epitelii, che, morendo, finiscono per scomparire, onde due alveoli vicini possono liberamente comunicare. Tali perforazioni si succedono ininterrottamente: le fibre elastiche, che tendono a rattrarsi, provocano delle lacerazioni, e dei distacchi di parete. I vasi sanguigni si atrofizzano, onde aumento del processo

degenerativo, e formazione di vaste cavità per assoluta scomparsa, in seguito ad atrofia, del tessuto polmonare. Delle fibre elastiche, in un polmone enfisematico, si osservano solo i fasci più robusti, in parte lacerati, che una volta formavano gli anelli alla base degli alveoli.

Le zone marginali del polmone di annegato, che hanno sofferto di enfisema interstiziale, ove, cioè, sono avvenute rotture brusche di pareti alveolari e consecutiva penetrazione nel parenchima polmonare di liquido o di aria, possono, lontanamente, ricordare l'aspetto dell'enfisema vero. Anche qui si hanno delle lacune più o meno ampie, formate a spese di alveoli che si sono fusi in una sola cavità. Il Borri che ha istituito esperimenti speciali, facendo penetrare nei polmoni di animali annegati, una gelatina con azzurro di Berlino, dimostra la formazione di tali lacune formate per rotture di pareti alveolari, e dice che esse hanno l'aspetto anatomico dell'enfisema vero, o sostanziale. All'esame microscopico che permette una ricerca accurata delle fibre elastiche mediante il metodo di Weighert, si osserva che, sebbene l'aspetto anatomico, grossolano di tali lacune prodotte per rotture violente di pareti alveolari, ricordi l'enfisema vero, pur tuttavia è sempre differenziabile un polmone che ha subito quasi un trauma esplicatosi sulle pareti alveolari, da uno che ha sofferto atrofia del tessuto polmonare. Comparando le zone marginali di un polmone di annegato, anche nei punti ove sono più ampie le lacune formatesi, con un polmone enfitematoso vero, si osserva subito che nel primo caso tutte le fibre elastiche, anche le finissime, sono perfettamente conservate nel circuito delle lacune, le quali sono circondate da fibre elastiche disposte a segmenti di circolo, ricordanti gli orifici alveolari.

È, inoltre, visibile tutta la rete finissima delle fibrille decorrente da una parete alveolare all'altra. I capillari in vicinanza delle lacune così formate, e gli epitelii di rivestimento, sono sempre ben visibili.

Nell'enfisema vero, le lacune sono più ampie, tantochè il tessuto polmonore sembra completamente scomparso, o almeno ridotto a minime proporzioni, interposto tra le ampie cavità. Tali lacune poi non sono affatto circoscritte da fibre elastiche. Nei residui della sostanza polmonare esistenti fra queste lacune, sarà facile vedere le alterazioni avvenute a carico delle fibre elastiche stesse, le quali sono quasi scomparse, almeno le più fini, e non stanno più in alcun rapporto colle vesciche infundibulari formatesi. I capillari non sono più visibili in tutte le porzioni di tessuto polmonare esistente fra le lacune, e gli epitelii mostrano evidenti alterazioni degenerative.

Si aggiunga che, nel caso di rottura di qualche alveolo per azione meccanica, come avviene nell'annegamento, le lacune che si formano sono relativamente piccole, ed interposte in mezzo a zone di tessuto normale, mentre le lacune dell'infisema vero, sono grandissime, si continuano con lacune vicine, e sono per lo più infundibolari, formate, cioè, da fusione di numerose pareti alveolari.

Nel polmone di annegato, infine, le rotture delle parti alveolari sono rare, limitate alle zone marginali: nell'enfisema, vero o sostanziale, le lacune sono diffuse in tutto il polmone, il tessuto del quale si può dire scomparso, o almeno fatto raro, per la loro formazione.

Con questi criteri microscopici si potrà, adunque, sempre differenziare un polmone rigonfio per asfissia da annegamento, da un polmone rigonfio per enfisema vero, ciò che può essere importantissimo.

L'unico ostacolo per tali ricerche, può esser dato dalla putrefazione. Il Rossi ha dimostrato che gli alveoli ed i dotti alveolari, anche dopo pochi giorni dalla morte, si allargano, si fondono e si rompono, onde risultano delle cavità più o meno ampie che possono trarre in inganno. In tali casi è necessario distinguere le alterazioni delle fibre elastiche per effetto della putrefazione, onde poter sicuramente accertare che quelle cavità formatesi non sono da riferirsi ad enfisema ma a putrefazione. Le fibre elastiche, infatti, come ha dimostrato il Rossi, già dopo tre giorni dalla morte, in favorevoli condizioni di temperatura e di umidità si presentano raccorciate, si assottigliano, prendono la forma di spirali e si raggruppano come vere e proprie matasse. Più oltre, si frammentano minutamente, divengono filiformi e sono sparse irregolarmente nel campo dei preparati.

Tenendo presenti tali alterazioni, sarà facilitato il compito delle ricerche microscopiche, perchè si sa che, neppure nell'enfisema vero, le fibre elastiche assumono l'aspetto a spirale, e non si raggruppano a matassa.

CONCLUSIONI.

1° L'esame microscopico del polmone, non dà un reperto assolutamente patognomonico per ogni singola forma di asfissia meccanica, ma giova sempre per confermare una diagnosi differenziale tra un tipo di morte asfittica e l'altro, ed è utilissimo nei casi dubbi, per caratteri macroscopici, che possono far somigliare il polmone di un asfittico ad un polmone colpito da altra forma patologica affatto estranea all'asfissia (appiccamento e strangolamento con ingorgo sanguigno del polmone all'inizio della polmonite — annegamento con enfisema vero polmonare).

2° Le modificazioni più salienti e più costanti che si osservano nelle tre forme di asfissia studiate, si possono raggruppare in due tipi: 1) alterazioni essenzialmente circolatorie (iperemia, stravasi sanguigni, infiltrazioni emorragiche nel parenchima polmonare) caratteristiche per le forme di appiccamento o strangolamento; 2) alterazioni spiccate a carico dello stroma polmonare (dilatazione degli alveoli e dei dotti, diffusa, abbondante, evidentissima, accoppiata quasi sempre a qualche rottura di pareti e setti alveolari) che si possono dire tipiche della forma di annegamento. Nelle prime due forme (appiccamento e strangolamento) le alterazioni a carico degli alveoli polmonari sono poco manifeste e poco diffuse, limitate a zone leggermente enfisematose o ricordanti il tipo atelettasico: nella forma dell'annegamento, le alterazioni circolatorie sono quasi totalmente rappresentate dalle ecchimosi parenchimali.

3° Tra l'appiccamento e lo stragolamento esistono pochissime differenze microscopiche. La più interessante è questa: che nell'appiccamento si riscontrano nel polmone zone a tipo atelettasico, e nello strangolamento zone a tipo enfisematoso e specialmente interstiziale.

4° Le alterazioni degli epitelii delle piccole e medie vie bronchiali, le occlusioni parziali di alveoli per cellule o altro, sono reperti comuni alle tre forme di asfissia.

5° Lo studio accurato delle fibre elastiche polmonari, serve a dimostrare che nelle forme asfittiche non avvengono alterazioni istologiche a carico degli elementi elastici del polmone. Le fibre elastiche, in tutte e tre le forme, si mantengono normali per numero, forma e direzione, ed anche ove avvengono rotture alveolari, si può sempre osservare che gli elementi elastici hanno subito un trauma, ma non una modificazione della loro struttura istologica. Questo esame può servire a far differenziare un polmone reso voluminoso per ingrandimento alveolare, in seguito ad annegamento, da un polmone espanso ed aumentato di volume per enfisema cronico o vero, poichè in questo si riscontrano alterazioni sostanziali delle fibre elastiche, che in quello mancano.

Roma, ottobre 1904.

BIBLIOGRAFIA.

BORRI. *Note di asfissiologia.* Memorie della R. Acc. di Modena, S. III, Vol. V.

ID. *Note microscopiche del polmone asfittico, in rapporto alla pressione sanguigna, ecc.* Arch. di Psichiat. e Neuropat., V. XXV, fasc. IV.

BROUARDEL. *La pendaison, etc.* Paris, 1897.

CARRARA. *La crioscopia del sangue nella diagnosi medico-legale della morte per sommersione.* Arch. per le scienze mediche, 1901. V. 25.

CASPER-LIMAN. Prakt. Handb. d. ger. Med. 1889.

CHIODERA. *Contributo allo studio delle ecchimosi punteggiate sottopleuriche sottopericraniche, ecc.* Arch. ital. clin. med. XXXVI, I.

DE DOMINICIS. *Note critico-sperimentali sull'annegamento.* Giornale di medicina legale, A. XI, N. 1.

KONOSUKI-SUDSUKI. *Ueber Lungen Emphysem.* Virchow's Arch. 1901.

MARAGLIANO. *Malattie del polmone.* Trattato Ital. di pat. medica, vol. III, p. III.

MARGULIES. *Die Casper'she Hyparäerie.* Viertelg. f. ger. Med. 1903.

MARTIN. *De l'asphyxie du foie dans la submersion.* Archiv. d'antrop. criminelle 1903.

MARTUSCELLI e PRATO. *Ricerche sperimentali ed istologiche sulle asfissie rapide per annegamento.* (Arch. ital. di Laringologia, fasc. IV°, 1901).

MODICA. *Reperto di coaguli fibrinosi nel cuore in morte rapida.* Riforma Med., 1898.

OTTOLENGHI. *Le fibre elastiche del polmone fetale e del polmone del neonato, ecc.* Siena, 1902.

OTTOLENGHI e NAZARI. *Una famiglia asfissiata da gas illuminante.* Arch. di psich. medic. leg. ecc. Vol. XXV, fasc. IV.

PALTAUF. *Ueber den Tod d. Ertrinken.* Berl. Klin. Woschensch., 1822.

ROSSI. *Sulle modificazioni del tessuto elastico nel polmone durante la putrefazione.* Atti della R. Acc. dei Fisiocritici. Siena, 1900.

REUTER. *Ueber die Anatomischen Befunden beim Tode durch Erdrosseln und d. Erhängen.* Zeitsch. f. Heilk. XXII, 4 Heft.

REINSBERG. *Ein Beitrag zur Lehre von dem Ertrinkungstode.* Mitteil. a. d. III. Cong. Böhmischer Aerzte.

RASWEDANKOW-MELNIKOW. *Hist. unters. über das elast. Gewebe in normalen und in path. veränder. Organ.* Beiträge zur path. Anath. von Ziegler, Bd. XXIII.

SCHMIDT. *Zur Wurdigung des Blut-und Lungenbefunden beim Ertrinkungstod.* Aerztl. Sackeverst. Ztg. 1904, N. 1.

SCHÄFER-BERICHT. *Die Erscheinungen beim Ertrinkungstod.* Deutt. med. Wochenschr. Vereins 256.

STRASSMANN. Lehr. des ger. Med. 1895.

ID. *Die Todenstasie am Herzen.* Viertelg. f. ger. Med. nuova serie, Vol. 51.

TEUDELOO. *Studien über die Ursachen der Lungenkrankeiten.* Wiesbaden, 1902.

WACHHOLZ ed HOROSZKIEWICZ. *Experiment. Studien zur Lehre vom Ertrinkungstod.* Vierteljahr. f. gerich. Med. 1904 Oktober.

ZIEGLER. Speciell. Path. Anat. 1902.

IV.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. E. MARCHIAFAVA

Ricerche anatomo-patologiche sull'avvelenamento sperimentale da formalina

per il dott. CORRADO TOMMASI-CRUDELI.

La tossicità della formaldeide fu diligentemente studiata dai numerosi autori (1). La dose rapidamente mortale è di cmc. 0.55; 0.80; 1.00 per kg. di animale introdotta rispettivamente nel cavo peritoneale, nel tessuto sottocutaneo, nelle vie digerenti.

Per quest'ultimo modo, cioè per ingestione, esperimenti accuratissimi dei signori Rideal, Fourlerton e Annett hanno dimostrato che già alla dose di 1 : 50,000, la somministrazione continuata del formolo esercita una decisa azione tossica capace di uccidere l'animale in 3, 4 settimane.

Nell'uomo si sono, fino ad oggi, registrati 6 casi di avvelenamento per formalina, dei quali uno con esito letale.

Intorno al modo con cui la formalina circola nell'organismo e poi viene eliminata abbiamo incerti risultati. Secondo Perrando l'aldeide formica circola e poi si elimina trasformata in acido formico circolante salificato con le basi sottratte al sangue e ai tessuti; secondo Filippi e Motolese la formaldeide circola, si fissa, si elimina inalterata e come tale può essere dimostrata in tutti i tessuti.

Le ricerche anatomo-istologiche sulle alterazioni prodotte dall'avvelenemento acuto da formalina sono assai scarse ed affatto mancanti quelle riflettenti la intossicazione cronica la quale per l'uso ancora esistente, benchè clandestino, della formalina come preservativo degli alimenti e per la proposta di Behring di formalinizzare il latte per combattere la tubercolosi, merita oggi di essere diligentemente investigata. Per consiglio del prof. E. Marchiafava, intrapresi una serie di esperimenti in proposito.

Esporrò prima gli esperimenti e le ricerche eseguite sull'avvelenamento acuto:

Esso fu praticato *per via gastrica* mediante soluzioni più o meno diluite di formolo introdotte nello stomaco degli animali e *per la via respiratoria* con l'inalazione dei vapori. Dovetti rinunciare all'avvelenamento per via ipodermica sia per la minima importanza pratica dell'esperimento, sia

(1) Aronson, Berlioz, Trillat, Blum, Benedicenti, Mosso e Paoletti, ecc.

sia per le vaste necrosi che si producevano e che essendo sempre inevitabilmente complicate a sepsi potevano facilmente travisarmi il reperto istologico.

SERIE PRIMA. — L'avvelenamento acuto per ingestione viene praticato su 4 animali (1 cane, 3 conigli) introducendo nello stomaco soluzioni di formalina a dosi rapidamente tossiche (cmc. 1 di formalina per kg.). Dai cadaveri sono estratti i pezzi dai vari organi per il reperto microscopico, e come fissatori vengono adoperati l'alcool e il sublimato acetico. Le sezioni sono colorate con l'emallume e con l'eosina. Nell'urina viene costantemente ricercata la reazione e l'albumina.

La morte avviene dopo fenomeni di eccitazione generale seguiti ben presto da depressione e paralisi di senso e di moto.

All'autopsia si osservano i vasi della pia meninge fortemente iniettati ed all'apertura del torace, i polmoni vivamente congesti. Lo stomaco si presenta, alla apertura, di un colore grigio-sporco con numerose emorragie puntiformi sottomucose. La mucosa è edematosa, in alcuni punti erosa e si sfalda con grande facilità; così è della mucosa del duodeno. Il rimanente intestino è fortemente congesto. Il fegato e i reni appariscono vivamente iperemici. L'esame dell'urina rivela costantemente la presenza di notevole quantità di albumina.

Reperto microscopico. - Cuore. — Si osservano piccole apoplessie nello spessore del miocardio con lacerazione e frammentazione delle fibrocellule muscolari circostanti.

Stomaco. — Si osserva una notevole iperemia con grande e diffusa infiltrazione emorragica della mucosa. Anche la sottomucosa presenta delle chiazze di infiltrazione emorragica, ma in grado molto minore. L'epitelio glandolare è, in alcuni punti, abbastanza conservato. In altri preparati la superficie della mucosa e gli sbocchi delle ghiandole peptiche non sono più rivestite dall'epitelio. I due terzi inferiori delle ghiandole non presentano alterazioni degne di nota. Alla regione pilorica, nello spessore della mucosa tanto nello strato glandolare, quanto nel connettivo proprio della mucosa e nel connettivo che si trova tra la *muscularis mucosae* e la tunica muscolare interna si notano frequenti accumuli di cellule eosinofile, particolarmente numerose in corrispondenza del fondo dei tubi ghiandolari e nel connettivo che circonda i vasi della mucosa.

Intestino. — Nel duodeno si nota una necrosi ed una infiltrazione parvicellulare degli strati più superficiali della mucosa. Anche qui si notano accumuli di cellule eosinofile in minor numero che nella porzione precedente e irregolarmente distribuite. Nel rimanente intestino non si riscontrano alterazioni degne di nota all'infuori di un modico grado di iperemia.

Fegato. — I vasi sanguigni sono ripieni di sangue. Non si osserva nessuna alterazione rilevabile a carico del parenchima e dei tessuti di sostegno: in molti punti il sangue che riempie i vasi si trova trasformato in blocchi di aspetto cristallino.

Reni. — I reni sono fortemente iperemici con alterazioni protoplasmatiche di lieve grado degli epiteli dei tuboli. I nuclei di questi epitelii si colorano come normalmente e sono di aspetto normale.

Il sangue contenuto nei vasi e quello estravasato nell'interno degli organi parenchimatosi esaminati, presenta le emazie molto bene conservate ed intensamente colorate dall'eosina ed aventi l'aspetto che presentano nei preparati degli organi fissati direttamente con formalina.

Serie seconda. — In questa seconda serie (1 cane, 4 conigli) la morte viene determinata dai vapori di formalina esalanti da una bacinella posta in un recipiente incompletamente chiuso, nel quale era stato collocato l'animale da esperimento. La durata in vita degli animali varia da 48 a 72 ore. Analogamente alla serie precedente vengono eseguite le singole autopsie ed i reperti microscopici e chimici.

All'autopsia si osservano gravissime lesioni in tutto l'apparato respiratorio Il laringe presenta la mucosa, specie all'ingresso glottideo, vivamente congesta, edematosa, ricoperta di un essudato fibrino-purulento. La flogosi si estende in basso alla trachea, nella quale si ha una intensa infiammazione acuta con alcuni punti emorragici, altri ulcerosi per necrosi dell'epitelio e con abbondante essudato fibrino-purulento-emorragico in superficie. I polmoni sono aumentati di volume per enfisema acuto, ben evidente alle sezioni marginali. Si notano inoltre varie chiazze rosso-bluastre quasi confluenti, di atelectasia. Al taglio si osserva una viva congestione del parenchima con rare emorragie puntiformi sparse. In corrispondenza delle zone atelettasiche si trovano, intorno alle ultime diramazioni bronchiali, focolai di intensissima infiltrazione, con aspetto di vera bronco-polmonite. Negli altri organi si rinviene una intensa iperemia. L'esame dell'urina rende evidente una notevole quantità di albumina.

Reperto microscopico. - Laringe e trachea. — Si osserva la necrosi dell'epitelio della mucosa ed una gravissima infiltrazione emorragica e parvicellulare di tutti i tessuti: mucosa glandolare, connettivo sottomucoso, pericondrio, muscoli. L'infiltrazione emorragica è prevalente negli strati più superficiali della mucosa; mentre negli strati profondi prevale la infiltrazione parvicellulare. Qua e là notansi chiazze emorragiche e nel sangue contenuto nelle sezioni trasverse dei vasi rilevasi un considerevole aumento di leucociti.

Polmone. — All'esame microscopico del parenchima, si notano gruppi di alveoli notevolmente dilatati, di aspetto vescicolare e perfettamente vuoti,

alternantisi con gruppi di alveoli di volume normale oppure impiccioliti e ripieni di un essudato fibrino emorragico, con desquamazione degli epitelii alveolari. Il tessuto interstiziale presenta una ricca infiltrazione parvicellulare infiammatoria che in alcuni punti si trova anche nell'interno delle cavità alveolari. I vasi sanguigni del polmone si presentano turgidi e ripieni di sangue. Nel sangue contenuto nei vasi maggiori si nota un considerevole aumento dei globuli bianchi. Le alterazioni necrotiche e infiammatorie riscontrate nella trachea si diffondono fino ai medi e piccoli bronchi. Tanto i bronchi maggiori quanto i minori appaiono notevolmente dilatati e riempiti di essudato corpuscolare. In alcuni dei bronchi si hanno alterazioni dell'epitelio cilindrico che appare in parte desquamato. In altri l'epitelio è ancora ben conservato. Osservando le sezioni di alcuni dei bronchi minimi si ha l'impressione che questi in seguito all'eccessiva dilatazione si sieno spezzati: l'essudato contenuto in questi broncheoli si diffonde senza interruzione ad infiltrare il tessuto polmonare circostante.

Fegato. — Il fegato è grandemente congesto. I capillari sanguigni si presentano dilatati e ripieni di sangue ed hanno determinato nella parte centrale dei lobuli atrofia da compressione con alterazioni parenchimatose degli elementi epatici.

Milza. — La milza appare di aspetto normale. Si ha però un discreto aumento degli elementi della polpa e numerose cellule cariche di pigmento emosiderinico.

Rene. — Il rene si mostra congesto, con alterazioni protoplasmatiche di grado lieve delle cellule dei tubuli, e in special modo dei tubuli retti, nei quali ultimi notasi una desquamazione abbastanza notevole.

Anche in questi preparati gli elementi del sangue contenuti negli organi parenchimatosi e colorati con l'eosina presentano quel colorito brillante che sogliono assumere nei preparati provenienti da pezzi *fissati* con la formalina.

All'esame dei preparati di bronco polmonite testè descritti non si sono potuti assolutamente trovare microrganismi malgrado le più diligenti investigazioni.

*
* *

AVVELENAMENTO CRONICO. — Accennerò quì alla recente teoria del Behring sull'etiologia e sulla profilassi della tubercolosi. Egli crede che la infezione tubercolare si acquisisca per la via intestinale durante l'età infantile e vi giunga trasportata dal latte. Ciò accadrebbe perchè il bambino, anche normalmente, non ha nel suo apparecchio digerente i mezzi protettivi che nell'organismo adulto impediscono ai batteri di penetrare nei tessuti. Romer già aveva stabilito che i corpi albuminoidi genuini attraversano, senza subire alcuna modificazione, la mucosa digerente degli animali giovanissimi

ed agiscono nell'organismo nella stessa maniera come se fossero iniettati nel sangue; mentre gli organismi adulti, in tutte le specie, prima digeriscono l'albumina trasformandola in peptone.

Durante l'età infantile l'epitelio di rivestimento del tubo digerente non ha ancora quella compattezza di unione che esiste invece nell'organismo adulto: appunto in conseguenza di questa deficienza nella coesione degli elementi epiteliali potrebbero i corpi bacillari, ivi trasportati dal latte, filtrare attraverso la mucosa, penetrare nei vasi linfatici, nei gangli e poi nel torrente circolatorio donde si porterebbero ai vari organi nei quali trovando terreno adatto in seguito a cause sia predisponenti, sia occasionali, si manifesterebbero con le alterazioni note. Ammessa dunque la normale permeabilità della mucosa dei bambini, il Behring provò sperimentalmente che i bacilli ingeriti riescono a passare direttamente nella corrente sanguigna. Il Behring, come è convinto che il virus tubercolare dei bovini ha principalissima influenza sull'origine della tubercolosi umana, così è pure convinto che possono essere applicati alla tubercolosi umana, i risultati terapeutici ottenuti sulla tubercolosi dei bovini. E poichè lo stesso autore ha potuto stabilire che nel latte di vacche immunizzate contro la tubercolosi passano sostanze (anticorpi) di potere altamente immunizzante, così egli studiò il modo di conservare questi corpi immunizzanti e di agevolarne l'azione. Egli propose e raccomandò di addizionare al latte destinato alla alimentazione dei bambini, piccole quantità di formalina nelle proporzioni varianti da 1 : 10,000 a 1 : 5000. Un tale procedimento avrebbe per effetto di ostacolare o di arrestare l'azione e lo sviluppo dei bacilli ed inoltre di conservare integri al latte i suoi poteri battericidi (anticorpi) anche perchè esso non verrebbe esposto all'azione del calore, il quale distruggerebbe, per la loro termolabilità, i poteri battericidi del latte. Avrebbe anche il pregio di non alterare la digeribilità degli albuminoidi che, com'è noto, si alterano con le comuni bolliture e sterilizzazioni.

Il procedimento proposto dal Behring destò gran rumore e molti entusiasmi: esperimenti su vasta scala nei bambini furono recentemente intrapresi da Schlossmann. Tornava dunque di grande interesse il constatare le possibili conseguenze della somministrazione prolungata di latte addizionato con le dosi suesposte di formalina, e le possibili alterazioni dei tessuti nel caso di una azione tossica.

L'avvelenamento cronico venne esperimentato su 15 animali molto giovani appunto per usufruire delle speciali condizioni organiche del tubo gastro-intestinale, sopra accennate.

Serie prima. — Nella prima serie si alimentano cinque piccoli conigli (ognuno del peso di circa gr. 400) con un impasto di crusca e soluzione

di formalina al 1 : 5000. Dopo una ventina di giorni compaiono le prime conseguenze: dimagramento, diarrea, distensione meteorica dell'addome. Gli animali soccombono tra il 25° e il 30° giorno.

All'autopsia si constatano nella cavità peritonale circa 12 cmc. di liquido rossastro. Le anse intestinali sono distese, iperemiche. Lo stomaco, all'apertura, mostra la regione del fondo intensamente arrossata ricoperta di una patina muco-purulenta, ed, in alcuni punti, erosa: la mucosa appare liscia e sottile. Tali alterazioni si continuano nel duodeno e nel rimanente intestino ove spicca una pigmentazione ardesiaca, in rapporto alle numerose emorraggie puntiformi. Il fegato è stasico; la milza e il rene fortemente congesti. L'esame dell'urina rivela presenza di albumina.

Reperto microscopico. - Stomaco. — La mucosa gastrica si presenta rivestita specialmente in prossimità della regione pilorica di un essudato mucopurulento e ricco di elementi cellulari, e, tanto nella regione del fondo come nella regione pilorica (però più manifesta in quest'ultima) si hanno alterazioni dello strato glandolare della mucosa consistenti in atrofia dei tubi ghiandolari nei quali specialmente nella regione del fondo non sono più riconoscibili distintamente le due specie di cellule. Notasi anche una infiltrazione parvicellulare nel connettivo proprio della mucosa. Queste alterazioni non sono diffuse a tutta la parete gastrica, ma si presentano a chiazze.

Intestino. — Anche qui si riscontra una notevole infiltrazione parvicellulare della mucosa con distacco dell'epitelio di rivestimento e con emorragie specialmente manifeste nei villi intestinali.

Fegato e rene. — Il fegato e il rene sono notevolmente congesti e presentano alterazioni protoplasmatiche dei loro elementi specifici.

Negli altri organi si riscontra un notevole grado di iperemia.

Il sedimento ottenuto dalla centrifugazione del liquido endoperitoneale si rivela composto, nella massima parte, di globuli rossi morfologicamente ben conservati e di scarsissimi globuli bianchi.

Serie seconda. — Nella seconda serie si alimentano cinque gattini di 3, 4 settimane con latte formalinizzato.

Ai 3 gattini di tre settimane e di peso inferiore ai 300 gr. si somministra latte formalinizzato in ragione di 1 : 10,000; ai 2 gattini di quattro settimane e di peso di poco superiore ai 350 gr. latte con soluzione al 1 : 5000. Verso la fine della prima settimana si comincia a notare una certa ripugnanza al cibo, e dalla seconda settimana si fanno evidenti un progressivo dimagramento e diarrea.

I tre animali più giovani si mostrano più sensibili all'azione della formalina; essi muoiono infatti alla 13ª giornata: gli altri due gattini muoiono circa al 25° giorno.

All'autopsia si nota una intensa iperemia del reticolo venoso dello stomaco, del mesenterio e dell'intestino, con la presenza di una lieve quantità di liquido rossastro nel cavo peritoneale. Lo stomaco all'apertura mostra una flogosi a carattere piuttosto cronico, la mucosa si presenta ricoperta di un denso strato di muco tenace di colore rosso-violaceo, ed è alquanto ispessita. Il fegato è iperemico, così la milza e i reni. Nell'urina si nota la presenza di albumina.

Reperto microscopico. - Stomaco. — Nei preparati eseguiti dalla regione pilorica dello stomaco (che era quella che si presentava all'esame macroscopico particolarmente alterata) la mucosa appare rivestita di un essudato muco purulento. Lo strato glandolare della mucosa presenta una infiltrazione parvicellulare diffusa nel connettivo interglandolare, alla quale si associa in alcuni punti una infiltrazione emorragica di vario grado. I tubi glandolari si presentano nella massima parte atrofici e con alterazioni necrotiche dei loro epiteli, specialmente in corrispondenza del loro sbocco sulla superficie libera della mucosa. Nei punti di grave infiltrazione emorragica non sono più riconoscibili che pochi elementi epiteliali glandolari isolati, con gravi alterazioni necrotiche. In altri preparati le lesioni hanno un carattere di maggiore cronicità. Manca la infiltrazione parvicellulare e la infiltrazione emorragica della mucosa, e trovasi un aumento degli elementi fissi del connettivo, con atrofia dei tubi glandolari. Le stesse alterazioni descritte a carico del connettivo, proprio della mucosa, si trovano anche, ma in minimo grado, nel connettivo proprio della sottomucosa.

Intestino. — Notansi in alcuni punti chiazze di infiltrazione parvicellulari ed emorragiche della mucosa, aumento delle cellule caliciformi, e presenza di un essudato muco-purulento sulla superficie libera.

Fegato. — Si osserva congesto senza alterazione degli elementi, all'infuori di un certo grado di dissociazione delle cellule epatiche per la compressione esercitata dei vasi turgidi di sangue.

Reni. — Si constatano molto iperemici; i glomeruli si osservano ricchi di nuclei. Alterazioni proplasmatiche di grado lieve si scorgono inoltre negli elementi epiteliali dei tuboli.

SERIE TERZA. — Si nutriscono esclusivamente con latte formalinizzato al 1 : 5000 5 gattini dell'età di due mesi circa. I 5 animali sono mantenuti in un recinto bene aereato: la porzione di latte e formolo (1 : 5000) viene rinnovata più volte durante la giornata: gli animali non mostrano ripugnanza a tale alimento. Dopo circa 40 giorni cominciano ad apparire disturbi generali come perdita dell'appetito, dimagramento, diarrea. Gli animali muoiono fra il 40° ed il 70° giorno d'esperimento.

All'autopsia si notano le anse intestinali meteoriche ed iperemiche e

nel cavo peritoneale la presenza di liquido rossastro. Lo stomaco si mostra all'apertura in preda ad una estesa flogosi cronica più o meno intensa. In uno dei 5 animali si riscontra, oltre alle note flogistiche, una ulcerazione in corrispondenza del piccolo fondo cieco, in vicinanza del piloro.

Nell'intestino la enterite è molto grave. Nel duodeno la mucosa è infiltrata e ricoperta di uno strato muco-purulento e ricca di emorragie. Nel rimanente intestino si ha una enterite a chiazze, catarrale ed emorragica. Gli organi parenchimatosi sono intensamente congesti. Nell'urina si nota costante presenza di albumina.

Reperto microscopico. Stomaco. — L'esame istologico ha dimostrato due specie di alterazioni:

alterazioni croniche della mucosa gastrica, specialmente manifeste nella porzione pilorica e consistenti in un aumento del connettivo, con atrofia più o meno manifesta dei tubi glandolari, e

alterazioni più acute consistenti in infiltrazioni parvicellulari a chiazze della mucosa e, in un caso, con necrosi di questa e formazione di un ulcera che interessava la mucosa a tutto spessore.

Nell' *intestino* notansi piccole chiazze disseminate di infiltrazione parvicellulare ed emorragica.

Fegato. — Il fegato presenta replezione dei vasi, con piccole effusioni sanguigne nel parenchima circostante. Di grado lievissimo sono le alterazioni protoplasmatiche delle cellule epatiche.

Reni. — I reni sono notevolmente congesti e non presentano nulla di anormale all' infuori di alterazioni protoplasmatiche di grado lieve degli elementi epiteliali specifici.

***

Concludendo, adunque:

1° *Nell'avvelenamento acuto per ingestione* le alterazioni anatomiche sono limitate allo stomaco e consistono essenzialmente in necrosi e desquamazione dell'epitelio di rivestimento e in una intensa iperemia ed infiltrazione emorragica della mucosa. Negli altri organi nulla notasi di anormale all' infuori di una intensa iperemia e di piccole chiazze emorragiche. Tali chiazze furono osservate anche nello spessore del miocardio.

2° *Nell'avvelenamento acuto per inalazione* le alterazioni più gravi furono naturalmente riscontrate a carico dell'apparecchio respiratorio. Non solo le prime vie: laringe, trachea, grossi bronchi, presentarono necrosi diffusa con infiammazione essudativa, difteroide della mucosa, e con ricca infiltrazione parvicellulare dei tessuti circostanti, ma anche tutte le diramazioni bronchiali fino ai minimi broncheoli presentarono i segni di una infiammazione purulenta acuta con ectasia e rottura dei bronchi più piccoli. Il parenchima polmonare accanto a parti normalmente aereate e colpite da enfisema acuto, presentava focolai di bronco-polmonite emorragica e purulenta.

3° *Nell'avvelenamento cronico per ingestione* tanto negli animali lat-

tanti carnivori come negli animali giovani, erbivori e carnivori, le alterazioni anatomiche erano circoscritte all'apparecchio digerente, e specialmente allo stomaco che presentava un processo di gastrite a chiazze, ora semplicemente catarrale, ora emorragico ed ulceroso. Analogamente rinvenivasi nell' intestino e particolarmente nel duodeno chiazze di enterite catarrale ed emorragica. Negli altri organi si riscontrarono soltanto iperemia diffusa con qualche chiazza emorragica, e lievi alterazioni parenchimatose.

*
* *

Basandoci sui reperti anatomo-patologici, ci sembra di poter concludere che l'azione tossica della formalina sia principalmente locale.

Infatti i sintomi tumultuari generali dell'avvelenamento acuto per ingestione, e la morte consecutiva, possono considerarsi come fenomeni di natura riflessa.

Parimenti nell'avvelenamento acuto da inalazione, i fenomeni presentati dagli animali, e la morte di questi trovano spiegazione nelle gravissime alterazioni necrotiche e flogistiche delle parti sottoposte direttamente all'azione della sostanza tossica. Tali alterazioni flogistiche presentano nell'avvelenamento in questione uno speciale interesse per i caratteri anatomici, da noi già descritti minutamente, che esse avevano nei piccoli bronchi e negli alveoli polmonari. Trattasi di una bronco-polmonite reattiva semplice, nella quale le accurate ricerche batteriologiche non dimostrarono la presenza di microrganismi: flogosi analoga in certo modo agli accessi chimici del sottocutaneo, per es. da iniezione sottocutanea di trementina.

Costantemente tanto nell'avvelenamento per ingestione, quanto in quello per inalazione, fu riscontrato, anche negli organi più lontani, una iperemia tanto intensa da dare talora emorragie ed effusioni sanguigne nei tessuti circostanti.

Degno di nota è il particolare istologico presentato, nell'avvelenamento acuto, dai globuli rossi contenuti nei vasi sanguigni fortemente ripieni e da quelli stravasati, non solo localmente nel sistema digerente o respiratorio, ma anche negli organi parenchimatosi più lontani. Tale particolare consisteva in ciò che le emazie nei preparati colorati con l'eosina, assumevano questo colore con la stessa avidità presentata dalle emazie contenute in organi che hanno subìta la *fissazione* in formalina. Si può pensare che questo fenomeno, che per la sua diffusione può essere ritenuto come generale, possa essere legato ad uno speciale mutamento nelle proprietà biochimiche delle emazie stesse, le quali mostrerebbero di aver risentita l'azione della formaldeide. Ciò si accorderebbe coi risultati delle ricerche di altri autori sulle alterazioni del ricambio delle emazie per l'azione della formalina. Tuttavia risulta dalle nostre ricerche come a tali alterazioni chimiche e funzionali non corrispondano alterazioni morfologiche dimostrabili a carico delle emazie stesse.

Inoltre l'aver osservato lesioni costanti del parenchima renale, ci au-

torizza a conchiudere che la formalina ha esercitata una azione tossica sull'epitelio renale. Tali fatti possono ben spiegarci l'altro fenomeno di indole generale riscontrato costantemente nell'avvelenamento sia acuto che cronico, cioè l'albuminuria.

Maggior interesse offrono i nostri risultati dell'avvelenamento cronico per ingestione da formalina, sopratutto dal punto di vista dell' igiene e della pratica, ed in seguito specialmente alla proposta avanzata recentemente da Behring di usare la formalina come disinfettante chimico del latte contro la tubercolosi. Infatti la somministrazione della formalina agli animali di esperimento venne fatta da noi nelle proporzioni determinate da Behring per l'alimentazione artificiale dei bambini lattanti. Per quanto è lecito indurre da esperienze eseguite sugli animali, d'accordo con l'esperienza pediatrica di altri autori (1), crediamo che una tale applicazione della formalina sia assolutamente da rigettarsi. Infatti tutti i nostri animali alimentati con sostanze nelle quali si era aggiunta formalina, nelle proporzioni dell' 1 : 5000 e dell' 1 : 10,000, presentorono i segni di un dimagramento progressivo, accompagnato da una albuminuria leggiera ma costante, e da diarrea. All'autopsia poi si riscontrarono in tutti i segni di una gastroenterite di vario grado. Negli altri organi di questi animali, compresi i reni, non si riscontrarono altre alterazioni, all' infuori di leggiere lesioni parenchimatose e di una notevole iperemia. L'aver riscontrato nel cavo peritoneale l'essudato essere costituito di globuli rossi e di scarsissimi globuli bianchi ci dimostrerebbe che la formalina o il suo composto circolante ha una azione tossica specifica sui vasi capillari sanguigni, alterandone gli elementi cellulari in modo tale da permettere la diapedesi.

BIBLIOGRAFIA.

Aronson. Berl. klin. Woch., 1892, n. 20.

Berlioz e Trillat. Comptes rendus Acad., t. 114, p. 1278.

Blum. Munch. med. Woch., 1893, n. 32.

Mosso e Paoletti. *Sull' azione fisiologica della formalina.* Giornale della Accad. Medica di Torino, vol. I, anno LVIII.

Benedicenti. Arch. Phys., 1897, fasc. 3.

Rideal e Foulerton. Public healt, 1899, pag. 530.

Foulerton. Lancet, 1899.

Annett. Lancet, 1899, p. 1284.

Perrando. Boll. della R. Acc. med. di Genova, vol. IX, n. 9.

Filippi e Motolese. Annali di farmacologia, 1900.

Behring. *Ftisiogenesi e cura della tubercolosi negli animali e nell'uomo.* Riforma medica, n. 9.

Behring. *Relazione al Congresso di Cassel sulla origine della tubercolosi polmonare e lotta contro la tubercolosi.* D. med. Woch., 39, 1903.

Schlossmann. Semaine médicale, 1904, n. 11.

Tunicliffe F. und Rosenheim O. Centr. f. Physiol., 15, p. 33.

(1) Schlossmann, Tunicliffe e Rosenheim.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Pozzi, resp.
(48)

Anno XII Roma, ottobre 1905 Vol. XII-M. (fasc. 10).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

I.

OSPEDALE CIVILE DI CESENA

Sulla diagnosi differenziale fra essudati e trasudati mediante la prova dell' acido acetico diluitissimo

Natura delle sostanze che precipitano con questa prova chimica e valore clinico della medesima

pel dottor FABIO RIVALTA, Primario.

Nell'aprile del 1895 pubblicai nella *Riforma Medica* su di un procedimento speciale per la diagnosi chimica differenziale fra gli essudati sierosi ed i semplici trasudati, che io praticavo già da più di un anno negli ospedali di Roma e che da quell'epoca con grande vantaggio ho sempre usato nella mia pratica ospitaliera e privata allo scopo di verificare il valore di questo saggio e all'intento di meglio caratterizzare possibilmente la sostanza che con tale reazione si mette in evidenza.

Metodo di ricerca. — Il procedimento da usarsi in questa prova consiste in ciò: si versano in un bicchiere circa 200 cmc. di acqua distillata od anche comune a cui si aggiungono 4 goccie di acido acetico glaciale, cioè, meglio di una come prima proposi, due gocce ogni 100 cmc. circa di acqua usata, indi si lascia cadere nel bicchiere a fior d'acqua una goccia del liquido da esaminare.

Se trattasi di essudato si vedrà allora, osservando per trasparenza, che la goccia nel discendere fino al fondo del calice lascia dietro di sè una bella striscia

bianco-azzurrognola tortuosa che man mano si suddivide in tante striscie per il diffondersi e il mescolarsi della goccia col liquido degli strati inferiori. Il precipitato che così si forma ha il colore che assume l'acqua per l'aggiunta di liquor d'anici, o meglio rassomiglia molto alle striscie opalescenti e tortuose di fumo che veggonsi innalzarsi dalla estremità accesa di uno zigaro. Tale nubecola si ridiscioglie poi prontamente in un lieve eccesso di acido.

Se trattasi invece di trasudati, saggiando nello stesso modo, non si ottiene alcun precipitato. *Qualche volta anche nei veri trasudati può aversi con questo metodo un lievissimo inalbamento appena visibile, però non mai da paragonarsi al distinto intorbidamento lattescente che caratterizza assolutamente gli essudati veri dai trasudati.*

Nel 1894 tentai un esame qualitativo preliminare di questa sostanza che precipita, secondo il mio metodo, in presenza di una soluzione diluitissima di acido acetico per poi ridisciogliersi in un lieve eccesso del medesimo. A tal fine, dopo reiterate prove, m'accorsi che il miglior mezzo per ottenere grandi quantità di tale corpo consiste nel prendere una quantità misurata di acqua, di versarla in un grande bicchiere a calice da litro, acidificandola coll'aggiunta di tanto acido acetico glaciale nella proporzione di 5 goccie circa ogni 100 cmc. di acqua e quindi mescolarvi un volume di liquido essudato pari alla metà del volume dell'acqua versata. Lasciando riposare per 12 ore potei ottenere un abbondante precipitato bianco niveo, finamente fioccoso che isolai per decantazione, poi lavai su filtro prima con acqua leggerissimamente acidulata (1 o due gocce °/₀ di H_2O) per togliere la seroalbumina, indi con acqua distillata per saggiare la solubilità della sostanza.

Allora in queste ricerche eseguite pur troppo sommariamente, giacchè dovetti abbandonare in breve tempo Roma, caddi, per le ragioni che dirò subito, in un errore di apprezzamento che fu poi ripetuto da tutti coloro che riportarono la mia speciale reazione facendo il mio nome o non facendolo (vedi *Rivista critica di clin. med.* 1903, p. 655) cosicchè anche da costoro tale sostanza fu ritenuta per nuclealbumina come già io avevo affermato nel mio primo lavoro.

Io m'accorsi però dell'errore fino dal 1895 allorchè, saggiando la mia prova sul siero di sangue umano normale ottenuto per separazione dal coagulo sanguigno dopo aver lasciato riposare il sangue avuto col salasso, potei constatare che anche il siero dava la stessa mia reazione all'acido acetico e che quindi la sostanza ottenuta negli essudati e non nei trasudati era, cosa abbastanza meravigliosa, nè più nè meno che un componente normale del sangue.

Per avvalorare il fatto e per accertarmi se la sostanza fosse realmente contenuta nel siero di sangue in condizioni naturali e non vi si originasse invece un certo tempo dopo l'estrazione dai vasi per macerazione o per trasformazione della sostanza protoplasmatica dei corpuscoli del sangue, centrifugai del sangue umano appena ottenuto da una vena del braccio e raccogliendo una goccia del siero limpido che ben presto si separava in alto, ottenni con questa nè più nè meno la reazione come negli essudati. Anche il precipitato ottenuto da una certa quantità di siero limpido versato in un volume doppio di acqua distillata aci-

dulata nella proporzione poco fa indicata aveva le stesse proprietà fisico-chimiche di quello degli essudati, per cui mi convinsi sempre più che la reazione degli essudati era data da una sostanza che trovasi normalmente nel sangue, e che, se colla mia prova non si poteva dimostrare anche nei trasudati, ciò poteva significare che a membrane integre, come nei trasudati, la medesima non passava o passava in troppo esigua quantità da non potersi rilevare col mio metodo d'indagine, mentre era poi permeabile in quelle membrane sierose contenenti essudati appunto perchè, alterate per un processo d'irritazione flogistica, lasciavano passare dal sangue un corpo non altrimenti permeabile.

È noto infatti che nella più gran parte dei casi le sostanze albuminoidi sono spiccatamente colloidi, cioè in generale esse o non si diffondono o si diffondono molto poco attraverso le membrane animali e perciò l'albumina ha, in generale, un equivalente osmotico molto elevato. Siccome poi la sostanza da me ottenuta possedeva i caratteri delle sostanze proteiche, così doveva rappresentare una qualche sostanza albuminoidea normale del sangue, passata in condizioni morbose nella cavità sierosa attraverso la membrana alterata e resa così più permeabile.

Avendo in seguito rivolto la mia attenzione alla ricerca delle cause per cui la sostanza accennata riscontravasi colla mia reazione nel siero normale di sangue e negli essudati e non nei trasudati, m'accorsi che mentre una goccia di questi ultimi fatta cadere in acqua acidulata in proporzione di 1 o 2 goccie di acido acetico anidro ogni 100 cmc. non dava la reazione come negli essudati e nel siero, prendendo invece due volumi di acqua distillata o no, acidulata con 5 gocce di acido acetico glaciale ogni 100 cmc. e versandovi un volume di liquido trasudato, otteneva dapprima un lieve intorbidamento che dopo molte ore di riposo dava luogo ad un precipitato biancastro nè più nè meno uguale e cogli stessi caratteri e proprietà chimiche di quello ottenuto nello stesso modo dal siero e dagli essudati, colla sola differenza che questo era in molto minore quantità.

Per queste osservazioni restava dunque dimostrato che il corpo ottenuto colla prova da me per primo indicata a differenziare gli essudati dai trasudati rappresentava una sostanza proteica contenuta normalmente nel sangue, negli essudati e nei trasudati, quantunque in molto varia proporzione, cioè in quantità abbondante tanto nel siero come negli essudati, e in quantità molto minore nei trasudati, cosicchè in questi ultimi la mia reazione non era più capace di rivelarla. Ciò concordava coll'opinione comunemente ammessa, che cioè l'origine dei trasudati ed essudati sia dovuta, in gran parte, ad un processo di filtrazione, Hammarsten, come dimostra il fatto che tutti questi liquidi contengono i sali e le sostanze estrattive ad un dipresso nella stessa quantità del plasma sanguigno stesso, mentre il contenuto in albumina è, secondo la regola, minore che nel plasma. Inoltre gli essudati e trasudati contengono, ad un dipresso, le stesse quantità di sali e sostanze estrattive e si differenziano tra loro essenzialmente per un contenuto diverso di albumina e di elementi formati e relativi prodotti di trasformazione e scomposizione di questi ultimi, ecc., appartenendo il maggior contenuto in albumina ai processi infiammatori.

Giunto a questo punto restava da caratterizzare questa sostanza del siero. degli essudati e dei trasudati e che la reazione acetica nel modo da me proposto a scopo diagnostico rivelava solo nei primi due e non nei trasudati.

Nel mio primo lavoro per aver trovato questa sostanza solo nei liquidi patologici molto corpuscolati e per avere trovato allora la presenza del fosforo in essa, aveva convenuto poter trattarsi di una nuclealbumina, ma dopo aver trovato nel siero di sangue di recente ottenuto una quantità notevole di questo corpo precipitabile coll'acido acetico in soluzione diluitissima, m'accorsi che questo apprezzamento doveva essere erroneo, che la reazione del fosforo ottenuta, quantunque non nel modo più distinto, poteva esser dovuta alle lecitine tanto diffuse nei tessuti e nei succhi animali e così difficili da separarsi dalle sostanze proteiche, e ripetendo le indagini potei inoltre constatare che un'altra delle precipue cause per cui mi era sfuggita la natura vera della sostanza da me ottenuta era dovuta alla sua facile alterabilità durante le prove di saggio.

Infatti, dopo aver raccolto col metodo suindicato un precipitato abbondante, isolandolo per decantazione da tutti gli altri principii contenuti nel siero e lavandolo più volte con acqua distillata, dopo aver bene agitato e dopo aver lasciato riposare, si nota che saggiando sulla prima acqua di decantazione si ottiene col calore e acido nitrico, con acido acetico e ferrocianuro, ecc, una distinta reazione degli albuminoidi in parte per la siero-albumina non del tutto eliminata, reazione che si fa molto meno distinta nella seconda acqua di lavaggio e che poi man mano scompare del tutto o quasi nelle prove successive. Saggiando pure sulla prima acqua di decantazione con un volume uguale di soluzione satura di solfato di magnesio e aggiungendo lo stesso sale in sostanza fino a saturazione, si ha, dopo un qualche tempo, un distinto precipitato di sieroglobulina che ben presto scompare nei lavaggi successivi. Sull'importanza di quest'ultimo precipitato ritornerò in seguito, solo qui mi preme di rilevare che, se invece che per decantazione si lava il precipitato su filtro, esso lo si vede ben presto in una serie di lavaggi man mano diminuire fino a passare del tutto in soluzione nell'acqua di lavaggio, ciò però che non succede o almeno succede lentissimamente se, facendo cadere una goccia continua entro l'imbuto, si mantiene permanentemente pieno d'acqua il filtro. Dunque questa sostanza è facilmente alterabile all'aria perchè in condizioni umide resta insolubile o quasi in acqua, ha aspetto bianco niveo, fioccoso, e non è vischiosa, mentre lasciandola sul filtro, coll'assumere contatto coll'aria per le necessarie manipolazioni, cambia di proprietà, di insolubile o difficilmente solubile diventa solubile, appiccicaticcia e muta d'aspetto acquistando un colore ed un riflesso di porcellana. È stata appunto questa sua facilità di sciogliersi, se trattata per filtrazione, che nel primo lavoro mi ha indotto ad affermare che questa sostanza non poteva essere una globulina mentre in realtà essa è normalmente insolubile o assai difficilmente solubile in acqua (Hammarsten).

Oltre a questa proprietà comune alle globuline e quindi alla sieroglobulina la medesima sostanza si scioglie facilmente in soluzioni saline neutre allungate (io ho provato per esempio nella soluzione fisiologica di Na Cl) ove si conserva

relativamente bene (L. Frédéricq). Da queste soluzioni la sostanza si separa di nuovo quantunque mai completamente (Hammarsten) diluendo sufficientemente con acqua; riscaldando coagula. La stessa si scioglie in acqua per aggiunta di pochissimo acido od alcali e neutralizzando riprecipita. La sua soluzione in minima quantità di alcali è precipitata dall'acido carbonico ottenuto coll'apparecchio di Kipp, e che io gli facevo gorgogliare entro, però continuando per molto tempo il passaggio dell'acido entro il liquido il precipitato scompariva perchè un eccesso di questo acido ridiscioglie la sostanza. Saturando le sue soluzioni saline neutre con cloruro di sodio o solfato di magnesio in sostanza, precipita a temperatura ambiente. Precipita poi completamente con solfato d'ammonio fino a saturazione.

Dunque per tutte queste proprietà comuni alla sieroglobulina (Hammarsten, O. Cohnheim) la sostanza che nel siero di sangue e negli essudati precipita aggiungendo una goccia di questi liquidi in acqua acidulata con acido acetico glaciale in proporzione di due goccie ogni 100 cmc. di H_2O, non è che sieroglobulina. Infatti la sieroglobulina si ottiene appunto dal siero di sangue sotto forma di un precipitato finamente fioccoso (Hammarsten) neutralizzando o acidificando debolmente con acido acetico e diluendo poi con 10 fino a 20 volumi di acqua.

Inoltre passando in rivista le varie sostanze albuminoidi si deve escludere si tratti di *fibrinogeno*, od almeno esclusivamente di esso, il quale del resto, come si sa, possiede le proprietà generali delle globuline, per questo carattere differenziale che dà Hammarsten, cioè che mentre le sue soluzioni sono precipitate da un volume uguale di soluzione satura di Na Cl, e aggiungendo cloruro di sodio in sostanza in eccesso esso precipita completamente, la sieroglobulina invece, portando le sue soluzioni a saturazione con Na Cl, precipita solo incompletamente e da un volume uguale di soluzione satura di Na Cl non è poi affatto precipitata. La stessa cosa ho potuto verificare colla mia sostanza, giacchè essa non precipita dalle sue soluzioni aggiungendo ugual volume di soluzione satura di Na Cl, e aggiungendo Na Cl in sostanza per saturare la sua soluzione si ottiene solo una parziale precipitazione della stessa, giacchè, filtrando il precipitato e saturando il liquido filtrato con solfato di magnesio (o meglio con solfato d'ammonio) si ha un nuovo precipitato di sieroglobulina, ciò che non avverrebbe se si trattasse di fibrinogeno.

Per di più che il coagulo ottenuto in acqua acidulata non sia dovuto a fibrinogeno, o per meglio dire a fibrinogeno esclusivamente, lo dimostra il fatto che la reazione si ottiene anche nel siero ottenuto dopo coagulazione del sangue e negli essudati tanto prima che dopo la loro coagulazione. Anzi mi è occorso di ricercare su qualche essudato, di peso specifico molto elevato, con nessuna tendenza a coagulare anche dopo 36 ore, in cui però la reazione dell'acqua acetica era distinta nel modo più evidente.

Recentemente poi nella mia sala uomini, in un certo I.... A..., d'anni 65, anasarcatico con carcinoma dell'ilo del fegato ed ittero grave, studiando il liquido idropeascitico ed idrotoracico d'ambo i lati, constatai che esso in tutte

queste cavità aveva i caratteri di propriò e vero trasudato pel basso peso specifico 1015, per mancanza della reazione differenziale acetica descritta, ecc., però presentava tale una tendenza a coagulare, che tutto il liquido pochi minuti dopo l'estrazione riducevasi completamente in un'unica massa gelatinosa come di rado è dato di osservare nei veri essudati. Orbene, in questo liquido ove il fibrinogeno doveva trovarsi in sì gran copia non ottenni alcun precipitato colla prova della goccia, sia nel liquido appena estratto prima che coagulasse, che dopo coagulazione, ciò che basterebbe per escludere, se non l'avessi già dimostrato, che il fibrinogeno o la fibrinoglobulina, che da lui si separa dopo la formazione della fibrina (un terzo circa di fibrinoglobulina e due terzi di fibrina), possano dare da soli la reazione acetica. Infatti queste sostanze sono contenute nel sangue ed essudati in molto minor quantità della sieroglobulina, il loro precipitato non potrebbe dare un coagulo tanto abbondante come quello ottenuto da me aggiungendo un terzo di liquido a due terzi di acqua acidulata, e quantunque anche la fibrinoglobulina precipiti insieme colla sieroglobulina, come vedremo fra poco avvenire anche nella dialisi, pure essa non può partecipare al precipitato che per minima parte attesa la sua scarsa quantità.

La prova della reazione sul plasma sanguigno, dopo il suo esito positivo sul siero, non mi è riuscito ancora di poter effettuare sull'uomo, non avendo potuto evitare la coagulazione del sangue fatto prontamente centrifugare subito dopo l'estrazione, e d'altra parte non mi è capitato sottomano in questi ultimi tempi alcun cachettico malarico sul cui sangue potere provare, giacchè in questi individui, come per primo F. Schupfer osservò, il sangue sedimenta da sè anche in pochissimi minuti. Però mi è riuscita completamente la prova nel sangue di cavallo ottenuto da una vena del collo e fatto prontamente centrifugare in una provetta senza prolungare di troppo la centrifugazione. Dopo pochi minuti ho decantato pochi centimetri cubi di plasma limpido, assicurandomi che il sangue sottostante non fosse coagulato versandolo fuori della provetta. Ho così ottenuto con una goccia di plasma la solita reazione acetica distintissima come nel siero, e aggiungendo al plasma un fiocco di fibrina, dopo pochi minuti ho ottenuto un coagulo, da cui spremendo una goccia (siero di plasma) ho nuovamente ottenuta la stessa reazione di prima coll'acqua acetica.

Prima di venire a parlare dei caratteri differenziali che distinguono la stessa sostanza dalla nuclealbumina, rammenterò brevemente anche i caratteri che la diversificano dalle altre sostanze proteiche, cioè dalle *albumine* perchè queste sono invece solubili in acqua, non precipitano per acidificazione, nè per saturazione del liquido con $MgSO_4$, nè per dialisi; dagli *albuminati*, di proprietà molto simili, perchè questi in generale sono insolubili nelle soluzioni diluite di Na Cl e non coagulano col calore; dalle *albumose*, che non coagulano col calore, bensì coagulano con acido nitrico (alcune direttamente, altre in presenza di Na Cl) o con acido acetico e una soluzione concentrata di cloruro di sodio, rendendosi di nuovo solubili a caldo; dai *peptoni* che non coagulano con acido acetico, nè con acido nitrico, nè col calore.

Fra i *proteidi* sono da ricordarsi le *glicoproteine* fra cui, le *sostanze mucoidi*

che non precipitano con acido acetico, e le *mucine vere* (mucina tipica) che precipitano con acido acetico, ma a differenza della nostra sostanza, non si sciolgono nell'eccesso di acido. Inoltre le *glicoproteine* non coagulano col calore. Fra i *nucleoproteidi* menzioneremo fra poco le nuclealbumine. In quanto al *nucleistone*, proveniente dal disfacimento dei leucociti, contraddistinto da un fortissimo contenuto in fosforo, esso è solubile in acqua, alcali e carbonati alcalini; è precipitabile pure con acido acetico diluito, tuttavia non viene precipitato dalle sue soluzioni per saturazione con solfato di magnesio o con cloruro di sodio, come vedremo avvenire della *pseudoglobulina*, essa pure contenente fosforo.

Inutile ricordare poi l' ultimo gruppo delle sostanze proteiche, cioè gli *albumoidi* che si diversificano del tutto per proprietà fisiche e chimiche.

Non resta dunque a parlare che delle *nuclealbumine*, sostanze quasi insolubili come le globuline in acqua, ove si sciolgono facilmente coll' aggiunta di poco alcali, però si distinguono da esse come dagli albuminati per non essere che appena solubili nei sali neutri, e sopratutto poi si distinguono da entrambe queste sostanze perchè contengono fosforo.

Come ho già detto, nel mio primo lavoro, per aver riscontrato nella sostanza tracce di fosforo, ero stato indotto ad ammettere trattarsi piuttosto di nuclealbumina, però, avendo ripetuto in seguito le indagini, vidi che seguendo un dato procedimento, la sostanza dava presenza di fosforo, seguendone un altro non la dava. Quest' ultimo fatto aggiunto all'altro d'aver riscontrato che lo stesso precipitato degli essudati si trova pure abbondantemente nel siero di sangue, ed essendomi poi convinto che la sostanza da me ottenuta, preservata dalle alterazioni dovute al contatto dell'aria, non era più solubile nell' acqua, come aveva dapprima creduto, e corrispondeva inoltre alla sieroglobulina per possedere anche tutte le caratteristiche reazioni delle globuline, ammisi che la mia sostanza doveva esser nè più nè meno che la siero-globulina e che il fosforo ottenuto con uno dei procedimenti che fra breve descriverò fosse dovuto ad impurità, sia per la grande facilità con cui le lecitine accompagnano ed inquinano la siero-globulina (Hammarsten), sia per tracce di nuclealbumina o di fosfati passati anche in minima parte nella soluzione.

A tal punto era per me la questione, quando nel 1902 usciva a Strasburgo nel laboratorio del prof. Hofmeister un lavoro molto importante di Saly Wallerstein sulla determinazione quantitativa delle varie globuline contenute nel siero del sangue e in altri liquidi animali, che finì per chiarirmi del tutto l'argomento.

In esperienze eseguite sul siero di sangue da Hammarsten è risultato che si ottiene una quantità di sostanza proteica molto maggiore saturando il siero con solfato di magnesio che sottraendone i sali per dialisi e Burckhardt ne ha tratto la conseguenza che la proteina che precipita dal siero per saturazione con $Mg\,SO_4$ non sia una sostanza unica ma sia costituita piuttosto da due sostanze: della globulina tipica degli autori precipitabile per dialisi (paraglobulina), e di un'altra globulina che non precipita per dialisi, ma solo per aggiunta di sale amaro. Quest' ultima si avvicinerebbe di più pel suo comportamento alle albu-

mine. Anche Marcus si associa al concetto di Burkhardt ammettendo l'esistenza di due sieroglobuline diverse nel siero di sangue.

Che la sostanza ottenuta per saturazione del siero con solfato di magnesio non sia unica, ma costituita da un miscuglio di proteine, risulta anche dalla osservazione di Hammarsten stesso, secondo cui la coagulazione del fibrinogeno dà luogo alla formazione di una fibrinoglobulina che resta in soluzione nel siero di sangue e che precipita pure saturando il liquido con $Mg\ SO_4$.

Anche le ricerche poi di Spiro e Haake constatarono in modo sorprendente che l'acetato di potassio precipita solo una parte determinata dell' insieme delle globuline, che appunto corrisponde a quella che precipita per dialisi e quella che non precipita corrisponderebbe precisamente a quell'altra parte che, secondo Burkhardt e Marcus, si avvicina alle albumine. Su proposta del prof. Hofmeister la prima fu chiamata *euglobulina* e l' ultima *pseudoglobulina.*

Come dunque hanno messo in chiaro gli scolari di Hofmeister (Sipro e Fuld nel 1897, Pohl nel 1898, Reye pure nel 1898, e Marcus sopracitato) nel siero di sangue pertanto, ed anche negli essudati, sarebbero contenute, non la sola sieroglobulina, ma tre globuline che la contraddistinguerebbero, cioè: la *fibrinoglobulina* proveniente dalla coogulazione del fibrinogeno, la *euglobulina* e la *pseudoglobulina.*

La fibrinoglobulina precipita da sola per saturazione del liquido con cloruro di sodio. La fibrinoglobulina e la euglobulina precipitano assieme per aggiunta di un ugual volume di soluzione di acetato di potassio satura a freddo, e per dialisi. La fibrinoglobulina, l' euglobulina e pseudoglobulina precipitano infine tutte insieme saturando il liquido con solfato di magnesio.

Della massima importanza poi è il fatto che la pseudoglobulina contiene sempre fosforo anche secondo le esperienze di Spiro e Haake confermate da E. P. Pick ed è appunto questa sostanza che ha condotto al primitivo errore di attribuire la reazione dell'acqua acetica *esclusivamente* ad una nuclealbumina, mentre essa è dovuta in realtà principalmente alle globuline che si trovano nel siero di sangue e conseguentemente negli essudati.

Saly Wallerstein, che ha eseguito anche delle determinazioni quantitative sulle globuline degli essudati, comprende fra queste anche la pseudoglobulina, che egli ottiene notando la differenza di peso fra il precipitato di fibrino- ed euglobulina ottenuto con egual quantità di soluzione satura di acetato di potassio, ed il precipitato di tutte le globuline ottenuto con un volume uguale di soluzione satura di solfato d'ammonio.

La presenza di pseudoglobulina contenente fosforo spiega alcuni risultati ottenuti per riguardo alla identificazione della sostanza cui è dovuta la reazione da me proposta.

Infatti dopo aver ottenuto, come ho già detto, un abbondante precipitato di essa col versare una determinata quantità di essudato in un volume doppio di acqua acidulata con 5 goccie di acido acetico glaciale ogni 100 cmc. di acqua, lo lavai con acqua lievemente acetica (1 o 2 gocce di acido per 100 cmc. di H_2O) e poscia purificai la sostanza per due diverse vie. Nell' un caso la lavai a lungo

per decantazione con acqua distillata fino a mancanza di reazione degli albuminoidi nell'acqua di lavaggio, nell'altro caso la sciolsi, dopo decantazione del liquido, in acqua lievissimamente alcalina, indi la riprecipitai con acido acetico e ripetei più volte quest'operazione per separare i sali e l'albumina. La sostanza ottenuta nella prima maniera era totalmente solubile in Na Cl al 10 per cento, e di più avendo evaporato questa ultima soluzione a secco e ricercato dopo distruzione della sostanza organica il fosforo cogli ordinari processi dell' analisi qualitativa, ottenni una reazione lievissima che attribuii ad impurità. La sostanza ottenuta nel secondo modo, invece, sottoposta alla ricerca del Ph. diede un precipitato molto abbondante.

Questa differenza dei due risultati nell'analisi, dopo il lavoro di Saly Wallerstein, si spiega facilmente siccome dovuta al fatto che l'acqua pura esporta nel 1° caso dal precipitato che si ottiene con CH^3COOH la pseudoglobulina la quale vi è necessariamente solubile, se non si separa neppure dializzando il siero di sangue. Io mi sono infatti assicurato che la prima acqua di lavaggio, saturata con solfato di magnesio, esporta tracce notevoli di globulina.

Nel 2° caso invece la pseudoglobulina resta indietro indisciolta essendo a reazione acida insolubile e perciò è essa che dà la reazione del fosforo distintissima come se si trattasse di una nuclealbumina.

Ho voluto ripetere nel primo caso la ricerca del fosforo seguendo ad un dato punto il metodo di Saly Wallerstein. Cioè il precipitato di globuline ottenuto nel mio modo con acido acetico e acqua (5 gocce di CH_3COOH per cento di H_2O) l'ho lavato prima con soluzione acetica, poi con H_2O fino a mancanza di reazione degli albuminoidi nel filtrato, poi 5 o 6 cmc. di sostanza introdotta in provetta l'ho scaldata all'ebollizione per coagulare le sostanze proteiche e su filtro le ho lavate con acqua fino ad esportazione dei sali, poi con alcool ed etere per liberarle specialmente dalle lecitine, poi ho seccato a 100 gradi la sostanza sopra il filtro, quindi, mescolata in mortaio con 3 o 4 volte il proprio peso di nitro e carbonato sodico, incenerita in capsula di platino, poscia ho ripreso il residuo della calcinazione con acqua distillata, ho aggiunto acido nitrico in eccesso e quindi molibdato d'ammonio in polvere. Non si è ottenuto nè colorazione, nè intorbidamento, prova evidente che non si tratta di sostanza fosforata.

Secondo il medoto di Saly Wallerstein ho sottoposto alla dialisi un essudato peritoneale di bambina con P. S. di 1020, e con distintissima reazione acetica, allo scopo di precipitare per dialisi la eu- e la fibrinoglobulina. Dopo completa eliminazione dei sali, verificata dopo condensazione dell'acqua di dializzazione, raccolsi 4 o 5 cmc. del precipitato di eu- e fibrinoglobulina che lavai molte volte con H_2O in bicchiere per decantazione, essendo ciò molto più difficile sul filtro; l'acqua di lavatura dimostrava col calore e acido nitrico di contenere ancora piccolissima quantità di sostanza proteica. Dopo aver decantato la maggior quantità di liquido chiaro, ho introdotta in provetta la poltiglia rimasta indietro scaldando all'ebollizione per coagulare le sostanze proteiche ed avendo queste sottoposte allo stesso trattamento descritto poco fa, non ho ottenuto col molibdato d'ammonio alcuna reazione del fosforo.

La parte liquida poi rimasta sulla membrana del dializzatore e che, come Saly Wallerstein ha dimostrato, deve contenere la sieroalbumina e la pseudoglobulina, l'ho filtrata, per poi separare la pseudoglobulina saturando con solfato di magnesio. Il precipitato così ottenuto l'ho lavato ripetute volte per decantazione con soluzione satura di sale amaro finchè non si aveva più reazione della albumina col riscaldamento e acido nitrico, e quindi prendendo 4 o 5 cmc. della poltiglia separata per decantazione l'ho fatta coagulare come sopra al calore, quindi lavata sul filtro con acqua distillata per togliere il solfato di magnesio, poi più volte con alcool ed etere l'ho sottoposta allo stesso trattamento or ora descritto per la eu- e fibrinoglobulina, e a differenza di queste ho ottenuto un abbondante precipitato giallo di fosfomolibdato ammonico, che caratterizza la presenza del fosforo.

Una porzione del precipitato di eu- e fibrinoglobulina sul dializzatore, sciolta in soluzione fisiologica di NaCl (o in soluzione con tracce di alcali) e saggiando con una goccia di questa soluzione la mia reazione dell'acqua acetica, essa si dimostra positiva, e anzi di più nell'acqua semplice non acidulata, per la mancanza in questo caso di quei sali che in condizioni normali accompagnano la sieroglobulina con tendenza a mantenerla disciolta, ed anche perchè in tali condizioni la proporzione usuale dell'acido acetico è già relativamente eccessiva e tende a tener disciolta la sieroglobulina. Anche la parte liquida rimasta sul dializzatore, e che contiene, oltre alla sieroalbumina, anche la pseudoglobulina, dà distinto precipitato coll'acqua acetica, e una goccia precipita a guisa di fiocchetto pesante che va tosto al fondo e che non può esser dovuto a qualche eventuale residuo di euglobulina sul dializzatore, mentre aggiungendo al liquido un po' di soluzione fisiologica di Na Cl, allora una goccia di esso in acqua acetica dà un precipitato a guisa di nubecola.

Dunque tanto la euglobulina come la pseudoglobulina dànno la mia reazione, quindi la nubecola che si forma lasciando cadere una goccia di essudato o di siero di sangue nell'acqua acetica è data dal precipitarsi delle due globuline. Anche la fibrinoglobulina deve reagire nello stesso modo delle altre globuline, però in confronto di queste la sua percentuale nei liquidi suddetti essendo di molto inferiore, così da sola non può dare la reazione, come abbiamo già visto in un trasudato che prontamente coagulava ed in cui prima e dopo coagulazione non si aveva precipitato alcuno alla solita prova, e nel plasma di sangue di cavallo avendo ottenuto la stessa reazione, nè più, nè meno come nel siero di plasma e nel siero di sangue.

Come mai allora non si ha la reazione della goccia nei trasudati ove pure, è noto, non manca la sieroglobulina? Ciò dipende dal fatto che in questi essa è in quantità molto minore, e non può la differenza attribuirsi in parte ai sali, giacchè questi non presentano varietà quantitative notevoli fra trasudati ed essudati e fra questi e il sangue (Wesener e altri).

Io ho infatti sottoposto alla dialisi, secondo il metodo di Saly Wallerstein, un trasudato peritoneale da cirrosi epatica verificata alla laparotomia, del P. S. di 1011, senza reazione acetica, o meglio con debolissimo inalbamento, ed ho

ottenuto sulla membrana del dializzatore un sottile strato di euglobulina in molto minor quantità che negli essudati, e col solfato di magnesio un precipitato di pseudoglobulina pure minore che negli essudati.

Diluendo in provetta un trasudato con soluzione satura di solfato di magnesio e saturando completamente il liquido con cristalli dello stesso sale, si ha un precipitato di sieroglobulina che però è in molto minor quantità di quello dato da un essudato sottoposto alla stessa prova. Così pure aggiungendo a due volumi d'acqua acidulata con 5 goccie di acido acetico anidro ogni 100 cmc. di acqua un volume di trasudato, si ha un precipitato di sieroglobulina, però molto minore di quello che non avvenga per gli essudati e per il siero di sangue, mentre poi non si ha collo stesso liquido, a differenza di questi ultimi, la prova della goccia in acqua acidulata con due gocce di acido acetico glaciale ogni 100 cmc. d'acqua, a cagione della sua troppo bassa percentuale di sieroglobulina. Ciò è anche dimostrato dal fatto che diluendo convenientemente un essudato con soluzione fisiologica di Na Cl, non si ottiene più la reazione della goccia. In un essudato io vidi mancare questa prova dopo una diluzione di 1 : 10.

In qualche raro trasudato, e questo si tenga bene a mente, facendo la prova della goccia in acqua acetica, può aversi, come già ho detto, un lievissimo e appena visibile inalbamento, però questo non dovrà mai confondersi colla distinta nubecola biancastra e lattescente data dagli essudati, e per la quale soltanto deve dichiararsi positiva la prova, che tanto utilmente serve a differenziare questi liquidi patologici dagli altri.

Anche lasciando cadere una goccia di essudato in acqua distillata si ottiene pure una leggerissima nubecola, e meno evidente ancora adoperando acqua potabile. Nel primo caso si tratta di una precipitazione per diluzione dei sali che tengono sciolta la euglobulina (non la pseudoglobulina che è solubile in acqua), nel secondo caso i sali disciolti nell'acqua potabile contribuiscono in misura limitata a mantenere disciolta la globulina stessa.

Dovendo fare la prova in campagna, per esempio, e non avendo acido acetico a disposizione, siccome non è necessaria l'acqua distillata, si potrà ovviare versando in un bicchiere d'acqua comune da 20 a 40 gocce di buon aceto, il quale contiene in media 5-6 per cento di acido acetico

Anche altri acidi organici nelle condizioni necessarie di diluzione (acido tartarico), e perfino l'acido fenico possono dare la reazione dell'acido acetico, quantunque in genere meno distintamente. Anche gli acidi minerali in diluzione maggiore, possono dare la stessa prova, però è consigliabile sempre l'acido acetico, il quale deve essere glaciale per poter ottenere sempre quel grado di acidità dell'acqua che, secondo la mia lunga esperienza maggiormente si presta per l'esperimento e che all'incirca corrisponde a 2 gocce di acido acetico glaciale ogni 100 cmc. d'acqua usata, e che non è neppur necessario sia distillata.

Notevole che la reazione acetica si ha anche nella soluzione del bianco d'uovo che non contiene che ovoalbumina, ovoglobuline, in piccolissima quantità ovomucoide e niente nuclealbumina; e questa reazione non è dovuta che a ovoglobulina.

Da quanto dunque si è dimostrato risulta che la nubecola data dalla goccia di siero di sangue, di plasma, di siero di plasma o di essudato in acqua acetica è data dal precipitare di due globuline del sangue, la globulina vera o paraglobulina e la pseudoglobulina, quest'ultima contenente fosforo e con proprietà affatto differenti dalle nuclealbumine. Anche le nuclealbumine sono precipitate dall'acido acetico e possono trovarsi in certi essudati, però in molto minore quantità delle globuline ed esse da sole non possono dare la prova della goccia. Infine anche la fibrinoglobulina (fibrinogeno) potrà concorrere a dare il precipitato, però, per quanto si è detto, certamente in parte minima.

***

Prima di constatare il valore pratico della reazione acetica è necessario rammentare che già Hilger nel 1871 pubblicò una memoria sulla paralbumina trovata nei trasudati sierosi, nelle cisti ovariche e nei follicoli di Graaf mercè precipitazione con piccole quantità di acido acetico. Più tardi Moritz nel 1886 descrisse molto accuratamente negli essudati sierosi una sostanza albuminoide precipitabile coll'acido acetico, ritenuta da lui per sieroglobulina modificata in seguito al processo infiammatorio dell'essudazione. Inoltre Moritz rilevò il fatto che soltanto negli essudati e non nei trasudati trovasi tale sostanza albuminoide precipitabile con acido acetico.

In Italia anche il Primavera nel 1888 accennò ad un principio albuminoideo che egli chiamò paralbumina e altrove paraglobulina, che precipiterebbe a freddo con poche gocce di acido acetico glaciale e che poi si ridiscioglierebbe con l'aggiunta di altre poche gocce dello stesso reagente. Questa sostanza, che altri avrebbero chiamato anche siero-caseina, albuminato di sodio, secondo Primavera si riscontrerebbe nella peritonite cronica idiopatica, e, unitamente ai fiocchetti di fibrina, farebbe distinguere le raccolte peritoneali liquide per infiammazione da quelle per trasudazione, cioè dalle idropeasciti propriamente dette.

Nel 1895 usciva nella *Riforma medica* il mio lavoro « Su di una nuova reazione per la diagnosi chimica differenziale fra essudati sierosi e semplici trasudati » e che essenzialmente differiva dalla reazione di Hilger, Moritz, Primavera, Riboulot, Paykull, essendo molto più distinta di questa ed anche assai più pratica bastando una sola goccia di questi liquidi patologici per ottenere la diagnosi differenziale. Io pensai dapprima che la sostanza da me ottenuta fosse nuclealbumina e già Paykull aveva ritenuta la detta sostanza per nuclealbumina proveniente da disfacimento di cellule, e, secondo quanto afferma Runeberg negli essudati infiammatori, tubercolari e carcinomatosi secondo Paykull esisterebbero sostanze albuminoidi che coll'aggiunta di acido acetico a freddo producono un precipitato che ha una essenziale importanza diagnostica. Questa osservazione di Paykull sarebbe stata verificata anche da Runeberg in generale in tutti i trasudati ed essudati occorsi da anni nella sua clinica. Cioè coll'aggiunta di alcune gocce di acido acetico, egli dice, si ha negli essudati infiammatori un intorbidamento più o meno forte che in quelli non infiammatori manca del tutto o appare in

grado molto tenue. A questo riguardo Runeberg fa notare che, siccome i versamenti patologici nelle cavità sierose possono originarsi: 1° per affezioni delle sierose stesse, cioè per infiammazioni, per tubercolosi, per carcinoma, ecc.; 2° per stasi venosa locale o generale; 3° per idroemia di alto grado, come, per esempio, nella nefrite o nella degenerazione amiloide; ed infine per la combinazione di due o di tutte tre le suddette cagioni; così mentre l'intorbidamento di un liquido patologico dato dall'acido acetico farà pensare ad affezioni della prima categoria (essudati), la sua mancanza dovrà invece riferirsi ad affezione della seconda e terza categoria (trasudati). Però può darsi in un nefritico o idroemico, oppure in uno con stasi generale che si abbia una affezione locale infiammatoria di una sierosa il cui versamento darà allora la reazione coll'acido acetico. Oppure in una cavità con lesione infiammatoria, tubercolare o carcinomatosa mancando la reazione dell'acido acetico nel liquido contenuto ciò indicherà la coesistenza di un alto grado di idroemia o che il versamento è sopratutto dovuto ad una complicante stasi venosa, per esempio, una stasi portale per un carcinoma dell'addome, o una costrizione o una trombosi della vena porta per peritonite e così via.

E, come dice Runeberg, è sopratutto in causa di questi versamenti provenienti da cause combinate che alcuni autori non vollero assolutamente comprendere nè apprezzare nei trasudati ed essudati il significato diagnostico della percentuale d'albumina, o, aggiungo io, quello della reazione acetica.

Altri lavori meritevoli d'esser citati in rapporto coll'argomento trattato oltre a quello già mentovato di Saly Wallerstein, ricorderò quello del giapponese Matsumoto, secondo il quale la così detta nuclealbuminuria non sarebbe che una globulinuria (fibrinogeno o fibrinoglobulina ed euglobulina) potendosi trovare solamente tracce minime di nuclealbumina e forse anche nucleistone. Inoltre, secondo lo stesso autore, nel sangue e negli essudati non ci sarebbe di solito alcuna sostanza albuminoide presente coi limiti di precipitazione della nuclealbumina.

Umber descrive negli essudati una sostanza che precipita con acido acetico, da lui chiamata serosamucina, e che avrebbe secondo lui un significato patognomonico.

Più che sulla denominazione nuova creata dall'Umber, impropria perchè tale corpo, come è già noto, diversifica dalle mucine e trovasi, come io ho dimostrato, normalmente nel sangue, io voglio insistere sulla importanza patognomonica attribuita da lui come dagli autori precedentemente citati a questa sostanza proteica che l'acido acetico rivelerebbe in modo distinto negli essudati e non nei trasudati.

Infine anche lo Staehelin istituì una serie di osservazioni per constatare l'esattezza delle asserzioni dei succitati autori relativamente alla presenza di un intorbidamento coll'acido acetico negli essudati infiammatori delle sierose e alla mancanza di esso nei liquidi non infiammatori delle varie cavità, e potè verificare infatti l'importanza di tale segno e il suo grande valore differenziale diagnostico, non essendo sufficienti i caratteri differenziali fino ad oggi invocati del

peso specifico, e del contenuto di albumina, che dipendono non solo dalla natura del processo morboso, ma in gran parte dallo stato di nutrizione dell'individuo (Reuss, Runeberg).

Solamente, come già anche io comunicai e dopo di me Runeberg, anche Umber, per servirci delle sue parole, avrebbe notato solo di rado in qualche trasudato un intorbidamento coll'acido acetico, però in questi pochi casi sempre così debole in confronto di quello dato dagli essudati da non infirmare punto il grande valore di questo mezzo diagnostico. Secondo Staehelin questo corpo albuminoide sarebbe una globulina che egli per ora chiama il corpo degli essudati precipitabile con acido acetico. Che alcuni autori abbiano riscontrato in esso fosforo (Paykull) si spiega per la presenza della pseudoglobulina, ritenuta erroneamente per nuclealbumina; e che altri non ve l'abbiano riscontrato (Umber, Staehelin) si spiega pure pel fatto che la pseudoglobulina, a differenza dell'euglobulina, essendo solubile, andava perduta nelle prime manipolazioni colle acque di lavaggio. S'aggiunga che gli autori fino ad oggi hanno operato sempre su troppo scarse quantità di sostanza non avendo potuto usufruire di grandi masse come io ho potuto ottenere col mio metodo già descritto.

Quando io nel 1893 e 1894, essendo assistente negli ospedali di Roma, ideai il mio metodo d'indagine per differenziare gli essudati dai trasudati, io non presi le mosse dalle precedenti affermazioni di Hilger, Moritz, Primavera, Riboulot e Paykull che io conobbi solamente più tardi, bensì da una speciale reazione riscontrata per primo dal prof. Grocco in Italia in alcune urine itteriche specialmente nei casi gravi (1).

In queste il prof. Grocco aveva rilevato che l'aggiunta di acido acetico in piccola quantità produce un precipitato, che si ridiscioglie in un eccesso di acido, dovuto a pigmenti biliari e quasi esclusivamente a biliverdina. Il precipitato si scioglie in alcool, e per evitare uno scambio con albumina egli raccomanda di aggiungere all'urina da 1/50 a 1/30 di volume di acido acetico concentrato e di lasciar depositare qualche ora a freddo, quindi filtrando di provare con nuova aggiunta di acido acetico se si forma più alcun intorbidamento ed allora poi ricercare nel modo ordinario l'albumina.

Orbene, fu nel ripetere la stessa reazione in un essudato tubercolare di aspetto, come di solito, verdastro allo scopo di dimostrare eventualmente anche in esso la presenza della biliverdina, che m'accorsi della formazione di un precipitato biancastro solubile in un eccesso di acido, che dapprima credetti fosse

(1) Mi torna acconcio rilevare che il voler chiamare la prova da me per primo ideata coll'appellativo di prova di Primavera modificata da Rivalta, come hanno voluto fare recentemente Santini e Romani, è cosa non equa e scientificamente anche inesatta. Infatti la mia reazione, prescindendo da ciò che essa fu escogitata all'insaputa delle affermazioni di Primavera, e prima di questi di Hilger e sopratutto di Moritz in Germania, la medesima è tutt'altra cosa della reazione segnalata da questi autori. Inoltre con quell'appellativo i suaccennati autori della Scuola Senese, *absit injuria verbo*, peccano un tantino di nazionalismo (*chauvinisme*), poichè effettivamente le osservazioni di Primavera furono precedute da quelle di altri in Germania e specialmente di Moritz nel 1886, certo ad insaputa del Primavera stesso, come pure a me capitò. Vedi del resto *Rivista crit. di clin. medica*, 1903, pag. 655.

dato da nuclealbumina, ma che ulteriori studi mi convinsero esser dovuto essenzialmente alle stesse globuline che trovansi nel sangue e sopratutto alla euglobulina e alla pseudoglobulina. Questa prova dell'acido acetico cogli essudati a cui io era pervenuto partendo dalla reazione di Grocco nelle urine itteriche era già stata eseguita a mia insaputa dal Primavera in Italia (1888) e in Germania, prescindendo da Hilger (1871), da Moritz (1886) il quale ultimo poi ne fece una descrizione molto accurata; però tale prova così eseguita, cioè versando direttamente poche gocce di acido acetico in un liquido essudato o trasudato non poteva avere un valore del tutto pratico per differenziare questi due liquidi patologici, giacchè, è ben vero che la reazione si ha evidente nel primo e non nel secondo, però siccome anche i trasudati coll'acido acetico perdono in seguito la loro trasparenza e rimangono leggermente torbidi così per rendere più decisamente netta e sensibile la reazione e per renderla di attuabilità universale proposi per primo di versare una goccia del liquido da esaminarsi in acqua acidulata con acido acetico in determinata proporzione. In tal guisa io resi la prova sensibilissima e di esecuzione semplicissima, bastando per la reazione chimica differenziale anche una sola goccia di liquido ottenuto colla siringa di Pravaz. A questo punto per confermare la priorità del mio metodo non ho che da ricordare le parole direttemi dal prof. Sahli di Berna e che io citai già in una nota della *Rivista critica di clinica medica*, anno IV, 1903, pag. 655, a cui rimando il lettore.

Che nell'urina avvenga spesso un intorbidamento colla semplice aggiunta di acido acetico a freddo, è cosa già nota almeno da più di 40 anni, però che ciò avvenga in particolar modo sovente nelle urine itteriche, fu per primo dimostrato dal prof. Grocco nel 1884, e soltanto dopo di lui, nel 1892 da F. Obermayer, il quale, senza citare il lavoro di Grocco (cosa non infrequente presso gli stranieri) riferisce su di uno studio eseguito in 32 casi di urine itteriche per consiglio del prof. Julius Mautnher che lo aveva indotto a rivolgere la sua attenzione appunto sulle urine itteriche in cui egli per l'aggiunta di acido acetico aveva visto sopravvenire un intorbidamento.

Secondo Obermeyer, ineccepibilmente in tutti 32 i casi aveva trovato, con aggiunta di acido acetico, un precipitato che egli attribuì a nuclealbumina; egli procedeva nella ricerca diluendo l'urina con una quantità tripla di acqua, filtrava il precipitato dell'acido acetico e ridiscioglieva in acqua alcalina per riprecipitare con solfato di magnesio. La presenza di questo corpo albuminoide dipendeva dall'ittero come tale, non dalla malattia che ne era la causa, giacchè dei 32 casi osservati 22 erano di ittero catarrale, 2 di cirrosi epatica atrofica, 3 di cirrosi biliare, e 3 di carcinoma del fegato, e 2 casi di colelitiasi con carcinoma all'ilo del fegato. In urine poi non itteriche già nel 1862 Reissner aveva riscontrato un intorbidamento ed aveva ritenuto che la sostanza precipitata fosse mucina. Nel 1878 Leube descrisse un tale corpo chiamandolo paralbumina. Hofmeister la chiamò sostanza mucinoide e Posner pure. Von Noorden e Malfatti ammisero trattarsi di vera mucina. Furbringer identificò questo corpo albuminoide precipitabile coll'acido acetico coll'albumosa di Bence Jones. Werner

riferì che in un'urina, che conteneva solo globulina e non albumina, potè ottenere a freddo un precipitato con acido acetico. Fr. Müller fece ricerche molto esatte su questo corpo e in base alla sua precipitabilità saturando con solfato di magnesio la dichiarò globulina. Più tardi Huppert per la sua somiglianza colla nuclealbumina della bile la designò per nuclealbumina e così pure Ad. Ott, Pichler e Vogt, Schreiber ammisero si trattasse di nuclealbumina. Infine Iolles in pazienti che soffrivano di suppurazioni e di pseudoleucemia riscontrò una sostanza che precipita con acido acetico e che egli dichiarò nucleistone. Sarzin, per consiglio di Senator, ha esaminato 200 urine, ed è invece d'avviso che nella maggior parte dei casi si tratti di globulina, perchè egli trovò che la sostanza in acido acetico concentrato è facilmente solubile e in acido nitrico invece no. K. A. H. Mörner portò la questione sotto una nuova luce, cioè dimostrò che l'intorbidamento che si ha quasi sempre nelle urine normali con aggiunta di acido acetico è dovuto ad albumina che precipita in presenza di acido solfocondroitinico, nucleinico o taurocolico. In circostanze patologiche il precipitato più abbondante sarebbe dovuto a maggior quantitativo d'albumina collegato o no con un'aumentata secrezione di sostanze precipitanti l'albumina e specialmente nell'ittero, dell'acido taurocolico. Però R. Staehelin confutando le conclusioni di Mörner ammette che la sostanza albuminoide che precipita coll'acido acetico non corrisponde a quella dimostrata da Mörner. Questa mostra infatti grande somiglianza con quella degli essudati; entrambe posseggono in comune la proprietà di precipitare saturando con solfato di magnesio e semisaturando con solfato di ammonio, di essere precipitate con acido acetico allungato e di ridisciogliersi in un eccesso del medesimo, di dare le reazioni dell'albumina, di sciogliersi in lisciva di soda senza perdere la loro precipitabilità con acido acetico. Questi fatti lasciano ammettere la presunzione che negli essudati e in certe urine esista una analoga sostanza albuminoide precipitabile con acido acetico, identica o molto prossima alle globuline.

Recentemente A. Calvo, trattando dei corpi albuminoidi contenuti nell'urina di individui nefritici e sani, con particolare riguardo alla sostanza albuminoide precipitabile con acido acetico a freddo, ammette che la reazione coll'acido acetico a freddo è dimostrabile più o meno spiccatamente in tutte le urine contenenti albumina, ove si abbia cura di diluire convenientemente le medesime o meglio ancora di assoggettarle per qualche tempo alla dialisi e di aggiungervi una rispondente quantità di acido acetico. La sostanza precipitabile coll'acido acetico sarebbe dovuta nella maggior parte dei casi ad euglobulina ed a pseudoglobulina, la prima abbondante nell'albuminuria febbrile, ove la seconda sarebbe scarsissima, e all'opposto nelle forme di nefrite cronica sarebbe relativamente abbondante la pseudoglobulina e scarsa l'euglobulina. Merita d'essere rammentato che l'autore è riuscito a dimostrare in ogni urina normale sottoposta anche per poco tempo alla dialisi piccole quantità di sostanze albuminoidi costituite prevalentemente da euglobulina. Infine nella seduta del 30 maggio 1904 dell'Accademia delle scienze di Parigi Patein e Michel hanno comunicato un caso di urina contenente il così detto corpo di Bence-Iones, concludendo che in si-

mili circostanze non si tratta di un'albumosa come generalmente si crede, bensì di globulina pura con caratteri un po' diversi in causa dell'acidità del mezzo in cui è sciolta, potendosi ottenere nuovamente, dopo neutralizzazione di questo, le sue tipiche reazioni. Veggasi per altri lavori recentissimi, in fondo, la nota bibliografica di questi due nomi.

In quanto all'argomento della cosidetta albumina acetosolubile nelle urine, e relativa bibliografia, rimando il lettore al lavoro veramente interessante testè pubblicato dal Chiadini, e che costituisce un prezioso contributo con nuove vedute su questa questione.

In fondo, anche in questi casi, si deve ritenere trattarsi di globuline.

Io ho voluto citare estesamente la letteratura sull'argomento di questo mio lavoro per dimostrare sempre più, a suffragio delle conclusioni a cui dovrò venire, che anche molti autori di grande credito, tanto in Italia che fuori, danno la massima importanza diagnostica per la differenziazione fra essudati e trasudati alla reazione dell'acido acetico e fra questi voglio specialmente ricordare per ordine cronologico i nomi citati di Moritz, di Primavera, di Paykull, di Runeberg, di Matsumoto, di Umber e di Staehelin. Certo che col procedimento adottato da questi autori, il metodo di ricerca, per le ragioni suddette, non avrebbe ottenuto quella pratica sanzione che, anche prescindendo dalla mia lunga esperienza, pel suffragio di molti ed autorevoli miei colleghi di ogni parte d'Italia, non si può negare al metodo da me per primo proposto e che, senza che io neppure insista nel raccomandarlo caldamente è entrato già nella pratica abituale di molti osservatori scrupolosi, e non potrà mancare, sia detto solo per la verità, di divenire di uso generale.

***

Io intanto, a conferma del mio asserto, citerò qui una serie di casi di essudati e trasudati esaminati nell'Ospedale civile di Cesena durante il quadriennio 1900-1904 e che, per la limitazione dello spazio sono costretto a trattare solo nel modo più riassuntivo, omettendone le lunghe tabelle.

Essudati. — In questo lasso di tempo potei esaminare 286 casi di essudati pleurici e peritoneali, di cui:

130 pleuriti destre;
112 pleuriti sinistre;
44 peritoniti ascitiche.

Di queste però, 18 pleuriti erano bilaterali, 6 bilaterali con peritonite tubercolare ascitica, 10 con pleurite destra e peritonite ascitica e 4 con pleurite sinistra e peritonite ascitica (in uno di questi la peritonite avvenne un anno dopo).

Perciò, gli individui a cui si riferivano questi essudati furono solo 243, di cui 120 maschi e 123 femmine, e fra questi 14 prima dei 10 anni, 157 fra 10 e 30 anni (84 prima di 20 anni), 50 fra 30 e 50 anni (27 fra i 30 e 40 anni), 21 fra i 50 e 70 (11 fra 50 e 60) e 1 di 78 anni.

In molti casi la toracentesi o la paracentesi fu ripetuta due, tre o più volte, per cui tenendo calcolo di tutte queste recidive, la cifra prima data di 286 essudati resta ad un dipresso duplicata.

In tutti questi essudati fu notata la febbre in maggiore o minor grado e il liquido fu saggiato pel peso specifico quasi sempre, tranne in molti casi della prima annata in cui questo criterio comparativo fu spesso omesso non pensandosi allora ad una statistica a scopo di pubblicazione.

Così pure il criterio della più o meno pronta coagulazione del liquido fu trascurato del tutto dapprincipio, poi perchè incerto, come diremo, e non necessario, dati i sintomi clinici che sempre furono di guida sicura per la diagnosi clinica di essudati prima che fisico-chimica.

Infatti, oltre al criterio costante della febbre, non dipendente da processi di altra indole, si rilevò che la gran parte degli essudati fu di natura tubercolare, ora tenendo calcolo delle affezioni polmonari concomitanti della stessa natura (qualche volta con bacilli di Koch negli sputi), ora delle precedenti o sincrone o successive analoghe affezioni delle sierose (l'altra pleura, peritoneo, pericardio, meningi), la cui natura oltre che dall'andamento si potè verificare anatomicamente o all'autopsia o operando la laparotomia a scopo di cura nelle peritoniti tubercolari ascitiche, ed in qualche caso anche con innesti di liquido su cavie, sempre con esito positivo. In pochi casi non fu l'essudato di natura tubercolare, ma, metapneumonico in casi di pneumonite, broncopolmonite, difterite, o postappendicolare in un caso che fu poi operato sette giorni dopo la paracentesi, in causa della trasformazione dell'essudato da citrino lattescente in purulento, con forte febbre. Si intende che l'esame di questi ultimi essudati si potè fare prima che assumessero un deciso carattere purulento.

Per quanto riguarda l'associazione di essudati da una parte con trasudati dall'altra, cosa che indubbiamente può succedere e da noi pure fu constatata, se ne riparlerà laddove tratteremo più specialmente dei trasudati.

Il volume dei liquidi estratti fu dei più vari; nelle pleure da pochi cmc. fino a 3050 cmc. estratti dalla pleura di una donna di 29 anni, febbricitante; nel peritoneo la massima quantità di liquido estratto colla paracentesi fu di 8500, però nei casi di laparotomia eseguita a scopo curativo si evacuarono anche maggiori quantità di essudato. Veramente per quanto riguarda il peritoneo si raggiunsero cifre molto maggiori coi trasudati, ove il massimo fu di 15 litri in un malato di morbo di Banti.

Il colorito degli essudati di solito fu citrino verdastro, però qualche volta anche giallo paglierino, giallo dorato, giallo scuro, giallo roseo, giallo rossastro, rossastro, verdastro, giallo verdastro lievemente opalescente, verde erba, raramente biancastro o bianco pallido ed una volta citrino lattescente in una peritonite che si fece di poi purulenta siccome dovuta ad affezione periappendicolare.

L'aspetto dei vari essudati visto in gran quantità fu sempre più o meno lievemente torbido e solo molto di rado quasi limpido.

La reazione fu quasi sempre alcalina, di rado neutra.

La densità dei liquidi fu trascurata nella prima annata per il motivo già detto, però nelle successive fu sempre notata e corretta secondo la temperatura segnata dal termometro annesso al densimetro. La nostra esperienza ci ha insegnato che, a differenza delle urine, per gli essudati il calcolo più giusto è quello di computare un grado di più o di meno ogni 5 gradi di temperatura relativamente al di sopra o al di sotto di 15 gradi (oltre alla temperatura, i gas contenuti negli essudati abbassano il peso specifico fino a che dopo circa 12 ore essi non si siano evaporati). In questo modo ho potuto constatare nella gran maggioranza dei casi che il P. S. oscillava fra 1019 e 1022, più di rado era 1018, una volta si ebbe 1017, due volte 1016 (un caso di pleurite tubercolare e un caso di peritonite tubercolare). In certa G... B..., di anni 16, affetta da pleurite bilaterale essudativa ed ascite tubercolare, operata in poco meno di 5 mesi 38 volte di toracentesi fra destra e sinistra (cioè ogni 4 o 5 giorni), con estrazione di più di un litro quasi ogni volta, il liquido a destra dapprima del P. S. di 1020 e a sinistra di 1016, a poco a poco andò man mano diminuendo di densità fino a raggiungere le ultime volte 1015, e il colore le prime volte giallo rossastro divenne poi giallo citrino.

L'autopsia constatò le due pleure opacate e nodi caseosi nel mediastino anteriore.

In certa S... I..., d'anni 19, affetta da pleurite sinistra, poi destra, ed in fine da peritonite tubercolare, si trovò nella toracentesi a sinistra di 1100 cmc. di liquido verdastro lievemente torbido una densità di 1011 a 16° di temperatura.

Anche in certo C... A..., d'anni 40 di cui si fece poi l'autopsia, affetto da pleurite essudativa cronica colla toracentesi si estrasse poco liquido pallido del P. S. di 1011.

Nell'ammalata Z... G..., con febbre, affetta da pleurite essudativa bilaterale, nella toracentesi a destra si ebbe un liquido giallo torbido, di D. di 1010, che prontamente coagulò e dette pure una reazione acetica distintissima. La toracentesi fu fatta al 12° giorno di malattia e la paziente guarì presto.

In certa P... R..., di anni 21, con pleurite essudativa destra, con forte febbre dapprima, al 10° giorno di malattia si estrassero cmc. 1800 di liquido rosa pallido leggermente torbido con P. S. di 1009, e due giorni dopo rinnovatasi la toracentesi del liquido riprodotto si ebbe invece un peso specifico di 1021 e un liquido tendente già al rossastro.

Una densità superiore alla media riscontrata fra 1019 e 1022, si ebbe poche volte nelle seguenti pleuriti, cioè 3 casi a 1023 in pleuriti con essudato non troppo abbondante, 1 caso a 1024 con 750 cmc. di liquido giallo verdastro torbido e che si mantenne dello stesso peso in una nuova toracentesi.

Infine in una certa S... G..., d'anni 14, che aveva avuto alcuni mesi prima il tifo, si ebbe una pleurite essudativa destra, seguita poi da guarigione, con essudato rossastro torbido il cui P. S. raggiunse la cifra di 1030.

La ricerca della *reazione acetica* in tutti questi 286 casi di essudati, come pure nelle loro recidive, fu positiva, cioè, o ben distinta o distintissima fino a dare un colore d'acqua d'anici. Poche volte essendo scarso l'essudato si potè sag-

giare soltanto col liquido della puntura d'assaggio; del rimanente si esperimentò sui liquidi delle toracentesi, paracentesi o eventualmente laparotomie eseguite a scopo curativo nelle peritoniti tubercolari, e sempre appena avvenuta l'estrazione.

Poche volte fu debolissima la reazione, cioè in solo tre casi di essudato pleurico appena apprezzabile semeioticamente, e che si risolse poco dopo la puntura esplorativa eseguita subito al primo apparire del versamento; e in un caso di polisierosite tubercolare in cui fu eseguita più volte la paracentesi addominale con esito di molti litri di essudato del P. S. di 1020 e con distinta reazione acetica, mentre l'ultima paracentesi di 8 litri dette un liquido di P. S. di 1012 e con debole reazione acetica. In seguito l'ammalata usciva quasi guarita.

In così gran numero di prove solo nella B... G..., già citata poco più sopra, affetta da poliorromenite constatata alla autopsia, in cui si operarono 38 toracentesi nello spazio di meno di 5 mesi cioè una ogni 4 o 5 giorni, forse pel rapido riprodursi in gran quantità del liquido, in ultimo la reazione acetica era molto debole e qualche volta anche mancò, e il P. S. da 1020 era disceso a 1015. Anche nel suddetto C..., affetto da pleurite cronica sinistra, constatata anche all'autopsia, si estrassero 10 cmc. di liquido pallidissimo di D. di 1011 con reazione acetica molto debole. In un terzo caso, quello della summentovata P... R..., con pleurite essudativa destra e forte febbre, si estrassero al 10° giorno di malattia 1800 cmc. di liquido rosa pallido leggermente torbido con P. S. di 1009 senza reazione acetica, mentre due giorni dopo si estrasse nuovamente a destra liquido riprodotto con P. S. di 1021 e con reazione acetica distintissima. Si è già detto parlando della densità degli essudati che nel caso indubbio della Z... anche con P. S. di 1010 si ebbe una reazione acetica distintissima.

Cosicchè su di un materiale di 286 essudati, la cui cifra devesi raddoppiare calcolando le recidive, la mia reazione dell'acqua acetica fu sempre molto distinta, fatta eccezione di un caso di pleurite ad esito letale che recidivò 38 volte in poco meno di 5 mesi ed in cui solo negli ultimi essudati la reazione fu debole o mancante; di un altro caso di pleurite cronica in cui la reazione fu molto debole; e di un 3° caso in cui nella 1ª toracentesi mancò, ma fu poi distintissima alla successiva avvenuta due giorni dopo.

Questi dati confermano dunque la esistenza costante della reazione acetica in tutti gli essudati, e le pochissime eccezioni riscontrate, in parte spiegabili, e che costituiscono una percentuale si può dire del 1/2 %, confermano pienamente la regola.

Notevole poi anche il fatto che talora la reazione fu positiva in essudati, giudicati tali, come sempre, per caratteri clinici, in cui il peso specifico basso e al disotto della media stabilita da Reuss avrebbe potuto far credere trattarsi di trasudati. Seondo la tabella di Reuss per la pleura un P. S. al disotto di 1015 e per il peritoneo un P. S. al disotto di 1012 apparterrebbero ai trasudati, mentre una densità superiore a 1018 tanto per la pleura che per il peritoneo apparterrebbe agli essudati.

Trasudati. — Si esaminarono nello stesso periodo di tempo, circa 61 trasudati, di cui 35 trasudati peritoneali, 22 pleurici, 3 da edema sottocutaneo da stasi, 1 da idrope della cistifellea.

Nove trasudati peritoneali erano associati a trasudati pleurici, di cui 5 volte bilaterali (3 nefriti, 1 vizio di cuore e 1 cancro del fegato), 2 volte con trasudati a destra, e 2 con trasudati a sinistra (in un caso con liquido molto scarso). I restanti trasudati pleurici, in numero cioè di 8 monolaterali, furono tutti a destra. Cosicchè idrotoraci a sinistra furono in tutto 7 e a destra 15. Gli ammalati a cui si riferirono questi trasudati furono in tutto 46, di cui 26 uomini e 20 donne, e fra questi 1 a 12 anni (donna con nefrite ed idrotorace destro), 12 fra 20 e 40 anni, 11 fra 40 e 50, 17 fra 50 e 60. e 5 al disopra di 60.

Anche pei trasudati è da notarsi che talora l'estrazione del liquido fu ripetuta più volte rinnovando sempre la prova dell'acqua acetica, e il peso specifico, per la ragione già accennata, fu trascurato solo nel primo anno.

Riguardo al colore e alla trasparenza essi furono delle più varie gradazioni, cioè dall'acquoso trasparente dei liquidi cefalorachidei e trasudati edematosi, al chiaro limpido o leggermente torbido o torbido o lattescente, al bianco-roseo lievemente torbido, al paglierino o citrino limpido, o opalescente più o meno torbido, al giallo ambra, aranciato, dorato, cromo, verdastro, itterico, rossastro, brunastro, trasparenti o più o meno torbidi. In un caso di idrope della cistifellea si ebbe un bellissimo colore verde-erba cupo limpido, d'aspetto filante.

La densità di questi trasudati oscillò, colla solita correzione della temperatura, fra 1009 e 1014 tanto per le cavità del torace che per l'addome. Si ebbe 1008 in un caso di cirrosi volgare con angiocolite catarrale, 1007 in uno di nefrite parenchimatosa emorragica acuta con idrotorace destro. In un caso di morbo di Banti (T..... C..... di 41 anni) nella prima paracentesi si ebbe un liquido giallo-rossastro di densità di 1015 senza reazione acetica, e nelle successive si ebbe 1016 con lievissimo inalbamento alla reazione acetica. In un altro caso di cirrosi epatica volgare in certa M..... T..... d'anni 38, verificato anche all'atto dell'operazione di Talma, si ebbe un liquido giallo-chiaro leggermente torbido di D. di 1015 senza reazione acetica, mentre in un'ulteriore paracentesi di 14 litri di liquido giallo citrino dello stesso peso specifico si ebbe un lievissimo inalbamento colla stessa prova. Un P. S. di 1017 (M..... S....., 40 anni), si ebbe in un caso di ascite da neoplasma peritoneale verificata all'autopsia per un cistomixosarcoma del legamento largo di destra. Nelle varie paracentesi di questo caso il liquido conservò la stessa densità, essendo talora ematico, talora citrino e la reazione acetica dette sempre un inalbamento appena visibile. Questo caso sarebbe piuttosto da qualificarsi per una peritonite ascitica neoplastica. Inoltre all'autopsia si trovò anche una cisti ovarica a destra, il cui liquido, come del resto in tutte le cisti ovariche, dava una spiccatissima reazione acetica.

Finalmente in certo A.... I....., di 65 anni, affetto da carcinoma dell'ilo del fegato (autopsia), con trasudato pleurico bilaterale, ascite, edemi generali, itterizia, si ebbe nella toracentesi di destra un liquido rossiccio che prontamente coagulava, di densità di 1018, con lieve reazione acetica e nella paracentesi si ebbe un liquido itterico con lievissimo inalbamento. Una nuova toracentesi a destra dette cmc 1800 di liquido di P. S. di 1016, giallo cupo itterico, non limpido, senza reazione acetica.

Nelle ultime paracentesi il liquido ascitico non dette esso pure neanche l'inalbamento, e la debole reazione acetica avutasi nel primo trasudato pleurico era dovuta a presenza di discreta quantità di sangue, giacchè, come si vedrà, anche tracce distinte di sangue possono non influire per determinare la presenza della reazione.

Relativamente alla coagulabilità dei liquidi come carattere differenziale fra essudati e trasudati, essa non ha importanza decisiva, giacchè mi è occorso di imbattermi in molti essudati con scarso o quasi nessun coagulo e in molti trasudati (nefrite acuta, vizio di cuore) con pronto coagularsi di tutto il liquido, senza che i primi mancassero della reazione acetica, e senza che questi ultimi la dessero, anche prima della formazione del coagulo.

Le malattie in cui furono studiati i vari trasudati possono riassumersi in questi seguenti specchietti. A questi furono aggiunti anche i versamenti sierosi in casi di tumori maligni e ne spiegheremo subito la causa. Più di due terzi delle malattie ebbero il controllo dell'autopsia e in un caso di cirrosi epatica volgare quello dell'operazione di Talma.

Idropeasciti:		
Cirrosi epatiche atrofiche	N.	12
Morbi di Banti (alcuni incerti)	»	4
Cardiopatie	»	5
Carcinomi del fegato (idropeascite cachettica)	»	5
Sarcoma del peritoneo (trasudato cachettico, o essudato con idroemia)	»	1
Nefriti (acute 2, croniche 2)	»	4
Enteriti croniche (ascite discrasica)	»	2
Malaria cronica	»	1
Pseudoleucemia spleno-linfatica	»	1
Idropeasciti	N.	35
Idrotoraci:		
Cardiopatie (1 volta bilaterale)	N.	7
Nefriti (5 volte acute) (3 volte bilaterale)	»	9
Cirrosi epatiche atrofiche	»	2
Carcinomi del fegato (idrotoraci cachettici) (1 volta bilaterale)	»	3
Trombosi ascendente della cava (da tromboflebite crurale postifosa), idrotorace destro punto 2 giorni prima della morte	»	1
Idrotoraci	N.	22
Trasudati cutanei:		
Cirrosi epatica (edema scroto)	N.	1
Insufficenza mitralica (edema coscia)	»	1
Nefrite cronica (edema parete addominale)	»	1
Idrope della cistifellea	»	1
	N.	4
Trasudati totale	N.	61

Potrà recar meraviglia che io abbia messo fra i trasudati, invece che fra gli essudati, i versamenti sierosi riscontrati in casi di tumori maligni, tanto più oggi in cui si fa sempre meglio strada il concetto della infettività di questi; però, se realmente nei tumori molte volte il versamento è dovuto ad irritazione della sierosa, come avviene nella infiammazione tubercolare, ecc., pure altre volte esso deve la sua origine a fatti di stasi venosa locale o generale (ascite per compressione della porta da tumore del fegato, tumori del mediastino, ecc.), oppure a condizione cachettiche del malato, per cui può considerarsi il versamento dovuto ad idremia, nè più nè meno come nelle lunghe malattie esaurienti, nella nefrite, ecc.

Io poi, anche prescindendo da queste considerazioni, ho dovuto fare questa classificazione perchè, come fra breve dirò, tali versamenti o non hanno dato la reazione acetica, o l'hanno data molto debole.

Reazione acetica. — In tutti questi trasudati la mia prova fu negativa e così pure nei liquidi ottenuti da nuove punture per il rinnovarsi del trasudato. Tuttavia è questo appunto il momento di rilevare, come in principio ho già dichiarato, che qualche volta anche nei veri trasudati può aversi con questo metodo un lievissimo inalbamento appena visibile, però non mai da paragonarsi col distinto intorbidamento lattescente che caratterizza gli essudati veri dai trasudati. Ebbene, in tutti questi 61 trasudati e recidive dopo estrazione, tale fatto di un inalbamento più o meno appena apprezzabile mi avvenne di notare 5 volte, cioè relativamente in un'ascite da malaria cronica, in un'altra da peritonite neoplastica da cistomixosarcoma del legamento largo, in liquido ascitico di tre carcinomi del fegato, due dei quali con contemporaneo idrotorace, l'un destro e l'altro sinistro, entrambe col medesimo inalbamento appena distinto come nel liquido addominale. In uno di questi carcinomi del fegato con ascite e idrotorace in ultimo scomparve anche il lieve inalbamento constatato già nei due liquidi, che dapprima avevano un P. S. di 1018 e in ultimo di 1016. In altri 4 casi, cioè di cirrosi epatica, vizio di cuore, morbo di Banti e pseudo-leucemia spleno-linfatica, il liquido ascitico dapprima non dette reazione acetica, ma in ulteriori estrazioni in esso si potè verificare un lievissimo inalbamento alla stessa prova.

Questi fatti possono spiegarsi da un lato ammettendo un aumento delle condizioni idroemiche del sangue, e dall'altro o parziale riassorbimento della parte più liquida dei trasudati, o una lenta successiva alterazione delle sierose per irritazione cronica (1), o per la presenza di sangue o per una lieve reazione infiammatoria avvenuta nel foro del trequarti o per altra cagione.

Il peso specifico in questi casi di inalbamento alla reazione acetica ha oscillato fra 1012 e 1015 e solo nell'ascite da neoplasma del peritoneo si ebbe 1017, e in un'altra si ebbe 1018 (1 dei casi di cancro del fegato, mentre negli altri 2 si ebbe 1012 e 1014 tanto nel liquido ascitico che idrotoracico. Nei pochi casi

(1) Secondo Silva spesso l'ascite dei cirrotici dipenderebbe da un'infiammazione concomitante del peritoneo (Galdi, loc. cit., p. 79).

poi in cui un inalbamento insorse solo nelle ultime estrazioni, il P. S. in alcuni rimase inalterato sempre (cirrosi epatica, pseudoleucemia spleno-linfatica), mentre negli altri aumentò moderatamente.

***

Una speciale menzione dobbiamo fare sopra i *liquidi ematici*. Trovandosi la reazione acetica molto distinta, oltrecchè negli essudati, anche nel siero sanguigno, viene naturale la supposizione che nei trasudati contenenti sangue possa aversi la reazione come negli essudati e così sia possibile cadere in errore.

La cosa però all'atto pratico non sta precisamente in questi termini. Si sa infatti da tutti che i liquidi emorragici sono quasi sempre dovuti ad essudati (tubercolosi, altre infezioni bacteriche, tumori maligni) ed è difficile che un semplice trasudato sia distintamente emorragico, a meno che sangue non siasi mescolato all'atto della puntura, o a meno che un trasudato siasi aggiunto ad un essudato emorragico (peritonite neoplastica ad essudato emorragico e successiva ascite da stasi per compressione della porta), cosa del resto abbastanza rara.

Io poi per la lunga esperienza che da un decennio sono andato acquistando su questo argomento, devo dichiarare che se il liquido di un versamento qualunque è decisamente emorragico, allora non è possibile verificare la reazione acetica, la quale resta mascherata dal colore della goccia che conserva il suo colore rosso per tutto il suo percorso di discesa nell'acqua acetica.

La stessa cosa si verifica operando direttamente sul sangue, ove riesce impossibile la prova perchè la goccia di sangue nel discendere nel liquido acetico conserva sempre il proprio colore anche nelle sue ultime suddivisioni, cosicchè, invece delle solite strie biancastre del precipitato di globuline non si vedono che strie color rubino, e manca così la reazione, che invece è distintissima quando si faccia la prova sul siero di sangue limpido.

Per questa ragione nella mia statistica non ho potuto tener conto di alcuni essudati emorragici dovuti a tumori maligni perchè impossibile in essi la mia prova. In un caso, per esempio, trattavasi di un sarcoma del grande omento con disseminio peritoneale (autopsia) in donna di 59 anni. Il liquido della paracentesi era rosso cupo sanguinolento. In un altro caso trattavasi di un uomo di 34 anni con versamento emorragico alla pleura destra da metastasi di sarcoma della piegatura inguinale sinistra, di colorito rosso-nerastro in tutte le toracentesi e di densità pari a 1023.

Tuttavia, ad avvalorare maggiormente l'importanza della prova acetica e per sbarazzare il campo da eventuali obbiezioni, posso affermare con sicurezza che tracce di sangue anche non troppo piccole e perfino da dare un aspetto roseo o rossastro al liquido trasudato non hanno importanza per sè nella prova acetica, perchè in questi casi essa manca ugualmente del tutto, o, solo qualche volta può dare l'inalbamento descritto. Questo asserto ha per me la conferma di molte osservazioni fatte in proposito, anche prima che mi accingessi a fare

la statistica di questo ultimo quadriennio. Un esempio dimostrativo si ebbe in certo A... P..., d'anni 38, affetto da pseudoleucemia spleno-linfatica con anemia secondaria e anasarca discrasico, in cui la prima paracentesi di cmc. 4000 di liquido ematico di densità di 1013 fu senza reazione acetica, mentre l'ultima, la 5ª, dette esito a 5 litri e mezzo di liquido molto ematico collo stesso P. S. di 1011 e con appena un inalbamento alla reazione acetica.

Cosicchè, volendo più chiaramente concludere, diremo che anche quando una certa quantità di sangue è mescolata in modo visibile ad un trasudato, la reazione acetica può mancare lo stesso del tutto, oppure può dar luogo, se in maggior quantità, ad un lieve inalbamento. Quantità maggiori di sangue da conferire al liquido un colorito rosso-nerastro, impediscono il saggio della reazione acetica non potendosi essa così manifestare. D'altra parte un essudato di colorito roseo per presenza di sangue, è vero che dà la sua reazione acetica, come essudato, ma non per questo deve ammettersi il dubbio di essere caduti in errore prendendo un essudato per un trasudato, come se la reazione potesse essere dovuta alla presenza di sangue, perchè, come si è detto, esso, in non troppo grande quantità non modifica la prova chimica.

Essudati e trasudati simultanei. — A volte accade di riscontrare in un individuo essudati e trasudati nello stesso tempo; per esempio, in certa P... C..., di anni 34, con insufficienza mitralica ed anasarca si ebbe contemporaneamente pleurite essudativa destra con febbre. Il liquido pleurico del P. S. di 1020 aveva distinta reazione acetica, il liquido ascitico del P. S. di 1013 era senza reazione acetica. All'autopsia si constatò il vizio di cuore con visceri da stasi ed ascite ed edemi consecutivi, mentre il liquido pleurico era ricchissimo di essudato fibrinoso e dovuto ad infiammazione.

In una giovinetta affetta da pleurite bilaterale s'aggiunse anche pericardite e in seguito lieve ascite, edemi alle gambe e alla faccia. Orbene, il liquido ottenuto dalle toracentesi a destra e sinistra dava la reazione acetica, quello estratto con ago di Pravaz dal peritoneo no, perchè venuto dopo o per condizioni idroemiche del sangue o per stasi generale dovuto alla pericardite, ecc.

Similmente ad una peritonite ascitica può poi succedere una stasi nel campo della porta dovuta a retrazioni e ascite consecutiva il cui liquido non darà più la reazione acetica.

La lievissima reazione acetica che qualche volta insorge negli ultimi stadi della cirrosi epatica è dovuta ad un leggero grado di peritonite che quasi sempre appare.

Siccome poi alla cirrosi può talora aggiungersi la peritonite tubercolare, così l'essudato si sostituirà in parte al trasudato dando luogo alla mia reazione prima mancante.

Volendo riassumere quanto è stato detto riguardo ai trasudati ed essudati in rapporto colla mia reazione, diremo che nei

Trasudati la reazione dell'acqua acetica è negativa, anche nelle recidive; che può aversi molto di rado un lievissimo inalbamento appena visibile, però diverso dal distinto intorbidamento lattescente degli essudati; e che talora questo

inalbamento, come già notai nel primo mio lavoro, può insorgere là dove prima non era in certi liquidi ascitici (cirrosi epatica) dopo ripetute paracentesi.

Nei versamenti da tumori maligni la reazione può mancare, o se esiste, si ha generalmente una reazione acetica debole e che può nelle ultime fasi della malattia scomparire. Mentre negli

Essudati la reazione dell'acqua acetica è sempre ben distinta, e quando rarissimamente nella nostra statistica mancò, ciò fu in condizioni tali da confermare la regola.

Così la reazione può mancare in quei rari essudati pleurici appena appena apprezzabili semeioticamente e che dopo una puntura esplorativa che dà esito a liquido pallido, presto in uno o due giorni si dileguano; oppure può mancare in qualche caso straordinariamente raro in cui l'essudato pleurico molto abbondante si ripete per moltissime volte fino alla morte ogni 3 o 4 giorni, per cui dopo molte toracentesi (30, 40) la reazione acetica si indebolisce e in ultimo può anche mancare.

La reazione acetica può essere anche molto debole, quantunque molto di rado, o nel primissimo stadio di una pleurite abbondante, o in casi cronici di essudati pleurici o peritoneali con reiterate estrazioni di liquido o no, quando sopratutto la malattia sta per volgere a guarigione, oppure all'approssimarsi della morte pel sopraggiungere di gravi condizioni idroemiche del sangue. Si tenga anche presente la possibilità già accennata del sopraggiungere di un trasudato laddove esisteva un essudato.

Volendo valutare numericamente queste poche eccezioni, corrisponderebbero condo la mia statistica ad una percentuale inferiore al 1/2 %.

Del rimanente questa reazione atta a distinguere in modo facile e pronto gli essudati dai trasudati è già divenuta di uso generale in molte cliniche ed ospedali, come nella pratica privata, ed io posseggo al riguardo numerose lettere di colleghi a me noti od ignoti che attestano sul grande valore pratico del mio procedimento.

Anche recentemente il dott. Filippo Franchini, assistente dell'Ospedale Maggiore di Bologna, giovane che promette molto bene di se e che sta preparando un lavoro al riguardo, mi confermava di aver verificato sempre la mia reazione negli essudati, e soltanto di averla vista in qualche raro caso mancare negli ultimi stadi di una peritonite cronica dopo reiterate punture, osservazione che ha conferma anche nel lavoro di Dominici e Gori (v. 7ª conclusione). All'opposto la reazione può comparire un po' debole talora in asciti da cirrosi nel fegato solo nelle successive paracentesi, come già io aveva anche affermato nel mio primo lavoro, e come di ciò si dà ragione nei lavori di Dopter citato da Silva, di Silva e recentemente anche di Galdi (loc. cit. pag. 79).

Di lavori scientifici pubblicati in cui si tien conto della mia prova come criterio differenziale molto giusto, citerò, per quanto io mi sappia, il lavoro di Gramegna dell'Ospedale di San Giovanni di Torino, sezione Pescarolo (*Riforma Medica*, 1904, pag. 769, 2ª colonna), il lavoro di Lotti della Clinica medica di Firenze (*Rivista critica di clinica medica*, 1904, pag. 283, 1ª colonna), il recente

lavoro di Santini e Romani della Clinica medica di Siena (*Policlinico*, sezione medica, gennaio 1905), quello di Spolverini della Clinica di Concetti di Roma (*Riv. Clin. Ped.*, 1905), il recentissimo ed importante di Memmi che io consiglio vivamente di leggere, ecc. ecc. Quest'ultimo autore così si esprime al riguardo: « La prova del Rivalta, praticata da me in tutti i casi di essudati e trasudati « capitati sotto la mia osservazione, mi si è mostrata sempre di un'esattezza « indiscutibile ».

Altri liquidi normali e patologici:

Liquido cefalorachideo. Meningocele. Il liquido cefalorachideo normalmente non dà reazione dell'acqua acetica. In casi patologici si esperimentò su due casi di meningite tubercolare (autopsia) e in un caso di meningotifo (autopsia), estraendo il liquido colla puntura di Quincke già in vita. Si ebbe in tutti liquido limpido, incolore, senza reazione acetica. È probabile che lo stesso risultato si abbia anche nell'idrocefalo acuto e cronico.

In un bambino di 10 giorni, certo E. Pieroni di Osimo, affetto da meningocele sacrale, il tumore era appiattito, grosso come una mezza mela con parete spessa più di un centimetro. La siringa, dalla parete molto spessa del tumore aspirò un liquido limpido giallo ambra, mentre il liquido estratto dalla cavità interna del tumore rivestita di parete propria, era limpido acquoso, giallo pallidissimo. Il primo liquido coagulò spontaneamente, mentre il secondo no, però in nessuno si ebbe la reazione dell'acqua acetica.

Idrocele della vaginale del testicolo. Siccome si fa una distinzione di questa affezione, cioè in essenziale o sintomatica, così forse uno studio sistematico accurato del liquido della vaginale del testicolo, in rapporto colla reazione acetica, potrà recare utili cognizioni sulla patogenesi di questa affezione.

Per esempio, nell'idrocele della vaginale del testicolo di 3 bambini, relativamente di 10, di 12 e di 9 anni, operati per la prima volta, si ottenne un liquido giallo limpido chiaro (il 1° di D. di 1019) con reazione acetica più o meno distinta. Negli adulti si ebbero invece questi risultati:

Bartoli A. di Osimo, di anni 51, con testicolo sinistro grosso fino dalla nascita e idrocele sinistro da due mesi, punto per la prima volta, si ebbe un liquido giallo limpido di D. di 1022 con lieve inalbamento alla reazione acetica.

P..... P..... di Recanati, di anni 52, con idrocele della vaginale del testicolo sinistro da 2 anni, evacuato 5 volte prima: liquido giallo ambra, 1019, con reazione acetica scarsissima, meno una delle prime volte in cui aveva dato liquido di 1015 senza reazione.

Nell'idrocele recidivo di un vecchio del gerontocomio di Osimo si ebbe liquido giallo chiaro limpido di 1017 con reazione acetica leggerissima.

Finalmente in certo Giovanni Donato, d'anni 61, di Osimo, con idrocele bilaterale che datava da 2 anni ed era, prima che io lo vedessi nel 1898, già stato punto a sinistra altre 3 volte, dette, in altre punture eseguite a sinistra, un liquido citrino limpido di D. 1016 con reazione acetica negativa. A destra invece l'idrocele, punto per la 1ª volta il 28 dicembre, dette un liquido chiaro citrino limpido di 1012 senza reazione acetica, e, punto da questo lato altre 2 volte nel-

l'anno successivo, si ebbe poi sempre un liquido abbondante citrino limpidissimo di 1017, sempre senza reazione acetica.

Cosicchè, pei liquidi degli idroceli, parrebbe che nei bambini la reazione acetica si abbia più o meno distinta, mentre negli adulti e nei vecchi, tanto nella 1ª paracentesi scrotale che nelle successive si avrebbe nelle forme essenziali (non sintomatiche) reazione dell'acqua acetica negativa, oppure molto leggera. Forse in questi ultimi casi non si tratterebbe sempre di una vaginalite sierosa cronica come nei primi casi, e questi liquidi sarebbero veri trasudati, o al più trasudati infiammatori.

Liquido della vaginale del testicolo e peritoneale in ernia strozzata. In certo V..... A..... d'anni 23 di Osimo, operato dal Manega nel 1898 per ernia strozzata ed ileo da 3 giorni, il liquido limpido e prontamente coagulabile che uscì nell'operazione dal peritoneo e dalla vaginale, essendo il processo vaginale aperto, dette la reazione acetica delle globuline molto distinta. Il malato guarì.

Cisti sierosa del funicolo spermatico. In un bambino di 8 anni, una cisti sierosa del funicolo spermatico, grossa come una ciliegia, dette un liquido giallo limpido che presentava distinta la mia reazione.

Liquido amniotico. Nel liquido amniotico manca affatto la reazione acetica, e così pure nelle grandi raccolte liquide dell'idramnios. Solo una volta mi fu portato, da una levatrice, un liquido amniotico patologico, di colorito bruno-nerastro che dava distintamente la reazione.

Cisti da echinococco. Le cisti da echinococco non dànno mai reazione acetica e ciò si comprende, attesa la loro mancanza o al più scarsa presenza di sostanze albuminoidi. Naturalmente la cosa muta qualora sieno avvenute notevoli emorragie o suppurazioni nel sacco della cisti.

Idronefrosi. I liquidi idronefrotici da me esaminati non mi hanno dato la reazione acetica, infatti questi liquidi, nella loro composizione sono da paragonarsi ad un'orina fortemente diluita, spesso con tracce d'albumina.

Si comprende come anche qui per suppurazione o altre complicazioni possa mutare la composizione chimica del contenuto e sopratutto aversi pus o muco, o, cessando la secrezione urinaria, scomparsa degli elementi costitutivi dell'urina, tanto utili per la diagnosi chimica.

Cisti ovariche e paraovariche. I liquidi delle prime dovrebbero classificarsi fra gli essudati, infatti tanto nel liquido che dal giallo va al bruno scuro dei cistomi glandolari, quanto in quello dei cistomi papilliferi proliferanti io ho avuto sempre spiccatissima la reazione acetica addirittura d'aspetto lattescente.

Le cisti invece paraovariche del ligamento largo, le quali posseggono un liquido chiaro trasparente acquoso di bassissimo P. S. non dànno reazione acetica.

Causa di errore nell'esame dei liquidi cadaverici. — Si è già detto che il plasma e il siero di sangue normale dànno distintissima la reazione dell'acqua acetica e molto probabilmente anche la linfa deve avere lo stesso comportamento, quantunque le parti costitutive di questa, che qualitativamente non si differenziano da quelle del plasma sanguigno, contengano minor quantità di sostanze proteiche.

Le cisti linfatiche sono abbastanza rare, per di più non si è certi che contengano linfa normale, poichè talvolta possono esser dovute ad un'essudazione, oppure a trasudazione, e, in quest'ultimo caso con incompleto passaggio delle sostanze albuminoidi. Uno studio sicuro potrebbe farsi ottenendo linfa da una fistola, per esempio, da una coscia come fecero Munk e Rosenstein e altri citati da Bunge.

In tutti i modi a me preme di notare che volendo esaminare liquidi essudati o trasudati nel cadavere, si incorre facilmente in errore, non tanto perchè nell'eseguire i tagli si può mescolare sangue, quanto perchè dopo molte ore dalla morte si ha facilmente l'imbibizione o la diffusione dei liquidi attraverso i tessuti (per esempio, bile che dalla cistifellea passa nell'intestino, ecc.) e quindi possibilità che siero di sangue si mescoli con trasudati facendo dare a questi la reazione che non avrebbero avuto in vita. Così, in casi di idropericardio la debole reazione acetica che può talora ottenersi dal liquido saggiato dopo morte, e del resto già da noi avvertita in qualche trasudato come semplice inalbamento, potrebbe esser dovuta a diffusione di siero sanguigno dalle cavità del cuore, o dalle grosse vene.

Per tale motivo sarebbero da rivedersi gli studi fatti dai fisiologi sul liquido idrocefalico e così via. Del resto già Neuenkirchen afferma che il P. S. dei versamenti subisce notevoli alterazioni *post mortem*. *(Continua)*.

II.

Diagnosi differenziale fra transudato ed essudato mercè la prova e controprova emolitica

per il dottor GROLLO ANTONIO (1)

assistente chirurgo nel civico ospedale di Treviso.

Lo studio recente, dei dottori Alfredo Santini e Dario Romani, sulla diagnosi differenziale fra transudato ed essudato è venuto a confermare quanto io nel 1902 ho scritto in proposito, nel mio lavoro di *laurea sugli anticomplementi emolitici* (lavoro onorato del premio di fondazione Girolami).

Cercando allora, mediante l'analisi comparativa fra la vis emolitica del siero di sangue normale e quella dei sieri, che patologicamente si raccolgono nelle grandi cavità splancniche, di risolvere la difficile questione di sede dei complementi, ho trovato che *i transudati non hanno proprietà emolitica ma la riacquistano con l'aggiunta di sensibilizzatrice.*

Ho continuato in seguito gli esperimenti aggiungendo sia al *transudato* che

---

(1) Questo lavoro speditoci in febbraio vede la luce soltanto oggi a causa di un disguido che ha patito in redazione. *Nota della Redazione.*

all'*essudato* corpuscoli rossi eterogenei da emolisare, previamente lavati con soluzione fisiologica di cloruro sodico al 0.85 % e centrifugati, al doppio scopo di non portare nei sieri in esame un complemento, nè una alterazione della loro concentrazione molecolare.

Sperimentando in tal modo anche gli *essudati si sono dimostrati molte volte sprovvisti di potere emolitico* (es. essudati delle flogosi croniche di antica data).

Ho voluto allora, come avevo già fatto per i transudati, indagare la ragione della mancanza della vis emolitica, sia aggiungendo agli essudati *ambocettori emolitici*, sia *complemento*.

I primi, come è noto, si ottengono inattivando a temperatura 55° C sieri normali provvisti di etero-emolisine, il secondo viene fornito direttamente dal transudato siccome io credo risulti dalle mie esperienze.

Ebbene *aggiungendo sensibilizzatrice l'essudato non emolisa gli eritrociti eterogenei*, ma *accoppiandolo al transudato sì*.

Ho tralasciato allora di lavare e centrifugare gli eritrociti eterogeni, ed ho aggiunto ai sieri in esame sangue eterogeneo defibrinato contenente il proprio complemento.

I transudati hanno continuato a dimostrarsi quasi sempre inattivi; gli essudati spesso hanno dato emolisi completa, altre volte cupola emolitica, altre volte non hanno emolisato.

Da tali risultati appare manifesta la necessità di una controprova emolitica, e questa consiste nell'aggiungere sensibilizzatrice al siero in esame.

Si procede nel seguente modo: ad 1 cmc. di siero si aggiungono 3 o 4 goccie di sangue defibrinato di coniglio o di vitella (meglio preferire il secondo), si agita la provetta e si pone in termostato alla temperatura di 30° C.; se l'emolisi dopo 12 ore non avviene può trattarsi di un *transudato ma anche di essudato*. Allora bisogna fare la controprova emolitica, aggiungendo sensibilizzatrice al siero in esame.

Se i corpuscoli rossi eterogenei sono quelli del coniglio si adoperi la sensibilizzatrice del cane, se quelli della vitella la sensibilizzatrice del siero umano normale.

Si ha allora una *completa emolisi nel caso di transudato, assenza di emolisi nel caso di essudato.*

Se invece nella prima prova emolitica, si ha emolisi completa con diffusione della emoglobina a tutta la colonna di siero si tratta di essudato, se una cupola emolitica può trattarsi di essudato ma anche di transudato, facendo allora la controprova emolitica, se trattasi di transudato si ha un'emolisi completa.

Riepilogando si può forse dire:

a) i transudati non hanno potere emolitico, perchè mancano della sensibilizzatrice;

b) gli essudati non sono sempre emolitici, perchè difettano di complemento;

c) la semplice prova emolitica diretta non è sempre sufficiente a differenziare il transudato dall'essudato;

d) l'aggiunta di sensibilizzatrice al siero in esame determina l'emolisi nei transudati, non provoca emolisi negli essudati.

Questi risultati hanno ancora bisogno di essere controllati ed è per tale motivo che io fino ad oggi non avevo sentito il bisogno di una nota preventiva.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA
diretto dal prof. E. MARAGLIANO

Ricerche ematologiche nelle pleuriti

per il dott. ETTORE TEDESCHI
assistente alla Clinica e libero docente di Patologia medica.

Sulle pleuriti è stato detto e scritto molto, eppure qualche parte di questo vasto campo della patologia riesce ancora talvolta a metterci nell'imbarazzo, a lasciarci dubbiosi: valga ad esempio la etiologia delle pleuriti. Chè, se numerosi mezzi d'indagine vengono, sotto questo punto di vista, in nostro sussidio, pure non sempre i mezzi d'indagine possono esser a nostra disposizione e non sempre dànno risultati univoci; quindi reputiamo che non si debba ritenere superfluo il riferire dei dati che, scaturiti dall'osservazione clinica, riescano eventualmente di aiuto diagnostico o prognostico.

Noi ci siamo occupati in primo luogo di stabilire come si comportano i globuli rossi ed i globuli bianchi, per numero e qualità, nel corso delle varie pleuriti, per vedere se ai singoli processi di natura diversa era possibile attribuire una determinata formola ematologica.

Abbiamo poi saggiato nei vari casi il potere agglutinante del siero di sangue rispetto al bacillo tubercolare, mettendo poi a confronto tale potere agglutinante con quello proprio all'essudato pleurico stesso. Oltre a ciò sono state fatte altre ricerche collaterali utili allo scopo che ci prefiggevamo.

Due parole ancora sui metodi adoperati: abbiamo praticato la numerazione dei globuli rossi e bianchi mediante il contaglobuli Thoma-Zeiss; il valore emoglobinico fu ricercato per mezzo dell'emometro Fleischl. Del sangue, ottenuto mediante puntura di un dito, si facevano preparati a fresco ed a secco: la fissazione dei preparati a secco si otteneva col calore secco (a 110°), solo raramente colla miscela alcool-etere a parti uguali. Come liquidi coloranti si usarono la miscela triacida di Ehrlich, e l'ematossilina e l'eosina, talvolta il bleu di metilene e l'eosina.

Per studiare la sierodiagnosi tubercolare mi sono valso di solito del metodo più comunemente seguito di Arloing e Courmont: esaminavo i tubetti, messi in termostato a 37°, dopo 2-6 24 ore e chiamavo positiva la reazione, quando i fiocchetti indicanti l'avvenuto agglutinamento si formavano intorno alla 6ª-7ª ora, pur tenento conto dell'agglutinazione che si formava anche al di là della 6ª ora.

Spesso, a guisa di controllo, studiavo la siero-diagnosi col metodo preconizzato di recente da Marzagalli: e fin d'ora posso dire, che esso mi ha risposto assai bene, andando d'accordo in generale coi risultati ottenuti col metodo Courmont-Arloing.

Ed ecco senz'altro le osservazioni:

OSSERVAZIONE I. — M..... A.....

Diagnosi. — « Pleurite (tubercolare) essudativa destra, broncoalveolite circoscritta all'apice polmonare sinistro ».

a) 28 *novembre.* (10ª giornata di malattia; temperatura 37°.9).

Globuli rossi 3,950,000. Globuli bianchi 14,000. Rapporto fra globuli bianchi e rossi 1 : 282. Emoglobina 65 %.

Varietà di globuli bianchi. — Leucociti polinucleari neutrofili 60 %. Linfociti grossi e piccoli 35 % (prevalgono i grossi). Grossi leucociti mononucleari e forme di passaggio 4 %. Mastzellen 0.5 %. Eosinofili 0.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Nell'essudato *positiva* nella diluizione di 1 a 40; nel siero del sangue a 1 : 5.

Citodiagnosi. — Linfociti in grande prevalenza; rari grossi mononucleari; polinucleari neutrofili non molto abbondanti: rarissime cellule endoteliali della sierosa pleurica.

b) 15 *dicembre.* (Temperatura 37°.8).

Globuli rossi 3,099,000. Globuli bianchi 13,000. Rapporto fra globuli bianchi e rossi 1 : 238. Emoglobina 58 %.

Varietà di globuli bianchi. — Leucociti polinucleari neutrofili 63 %. Linfociti 30 %. Grossi leucociti mononucleari e forme di passaggio 5.5 %. Mastzellen 0.5 %. Eosinofili 1 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Nell'essudato positiva a 1 : 30; nel siero a 1 : 20.

c) 3 *febbraio* 1905. (Temperatura 37°.3).

Globuli rossi 3,920,000. Leucociti 9000. Rapporto fra leucociti e globuli rossi 1 : 435. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Leucociti polinucleari neutrofili 66 %. Linfociti 22 %. Grossi leucociti mononucleari e forme di passaggio 6 %. Eosinofili 6 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Nell'essudato 1 : 15; nel siero 1 : 20 dopo 6 ore; 1 : 25 dopo 10 ore.

d) 4 *marzo.* (Temperatura 37°).

Globuli rossi 4,000,000. Leucociti 7000. Rapporto fra leucociti e globuli rossi 1 : 570. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Leucociti polinucleari neutrofili 70 %. Linfociti 20 %. Grossi mononucleari 2.5 %. Eosinofili 7.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Nel siero di sangue positiva a 1 : 22.

Il 4 marzo era riassorbito tutto il liquido pleurico e l'ammalata esce dalla Clinica, residuando ad essa solo leggierissimi fatti all'apice sinistro.

OSSERVAZIONE II. — A..... L.....

Diagnosi. — « Pleurite (tubercolare) essudativa destra ».

a) 8 *dicembre* 1904. (8° giorno di malattia; temperatura 38°.4).

Globuli rossi 3,912,000. Globuli bianchi 6200. Rapporto fra globuli bianchi e rossi 1 : 632. Emoglobina 60 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 54 %. Linfociti 33 %. Grossi mononucleari 8 %. Eosinofili 5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva nell'essudato a 1 : 30; nel siero a 1 : 20.

Citodiagnosi. — Prevalgono di gran lunga i linfociti; qualche grosso mononucleo; discreta quantità di polinuclcari; qualche eosinofilo e cellule di sfaldamento epiteliale; scarsi globuli rossi.

b) 18 *dicembre*. (Temperatura 37°.9. L'essudato è assai diminuito).

Globuli rossi 3,100,000. Globuli bianchi 6400; b : r = 1 : 484. Emoglobina 60 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 70 %. Linfociti 15 %. Grossi mononucleari e forme di passaggio 8 %. Eosinofili 6.6 %. Mastzellen 0.4 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Nell'essudato e nel siero positiva a 1 : 20:

OSSERVAZIONE III. — G..... B..... F.....

Diagnosi. — « Pleurite sierofibrinosa sinistra (a frigore) ».

a) 3 *gennaio*. (3° giorno di malattia; temperatura 39°).

Globuli rossi 3,630,000. Globuli bianchi 10,400; b : r = 1 : 349. Emoglobina 65 %.—

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari 70 %. Linfociti 20 %. Grossi mononucleari 5 %. Eosinofili 4.5 %. Mastzellen 0.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nell'essudato e nel siero.

Citodiagnosi. — Prevalenti le forme linfocitiche e grandi mononucleari, qualche cellula epiteliale,

b) 20 *gennaio*. (Temperatura 37°.5).

Globuli rossi 4,000,000. Globuli bianchi 7060; b : r = 1 : 566. Emoglobina 65 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 69 %. Linfociti 20 %. Grossi mononucleari 4 %. Eosinofili 7 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa.

c) 28 *gennaio*. (Temperatura 36°.8; liquido pleurico riassorbito).

Globuli rossi 3,900,000. Globuli bianchi 7200; b : r = 1 : 541. Emoglobina 60 %.

Varieta di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 71 %. Linfociti 17 %. Grossi mononucleari 4 %. Eosinofili 8 %.

Sierodiagnosi tubercolare. Negativa nel siero.

E' da notare che l'andamento clinico e le prove di laboratorio deponevano contro la natura tubercolare del processo pleurico.

OSSERVAZIONE IV. — L..... della C.....

Diagnosi. — « Pleurite essudativa sinistra, catarro bronchiale diffuso (influenza) ».

a) 25 *dicembre* 1904. (2° giorno di malattia; temperatura 37°.8).

Globuli rossi 3,800,000. Globuli bianchi 5800; b : r = 1 : 655. Emoglobina 75 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 74 %. Linfociti 15 %. Grossi mononucleari e forme di passaggio 4 %. Eosinofili 6.5 %. Mastzellen 0.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nel siero e nell'essudato.

Citodiagnosi. — Linfociti assai più numerosi che non i polinucleari, che sono però discretamente abbondanti; scarse cellule epiteliali pleuriche.

L'ammalato esce il 28 dicembre essendosi completamente riassorbito il versamento pleurico.

OSSERVAZIONE V. — F..... M.....

Diagnosi. — « Pleurite (tubercolare) essudativa sinistra, ispessimenti pleurici a destra ».

a) 3 *dicembre* 1904. (7° giorno di malattia: temperatura 37°.7).

Globuli rossi 4,090,000. Globuli bianchi 14,400; b : r = 1 : 277. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 60 %. Linfociti (prevalgono i grandi) 35 %. Grossi mononucleari 3 %. Eosinofili 1.5 %. Mastzellen 0.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva nell'essudato a 1 : 15; nel siero a 1 : 10.

Citodiagnosi. — Globuli polinucleari neutrofili piuttosto scarsi, abbondanti i linfociti; qualche globulo rosso e cellula epiteliale mal conservata.

b) 19 *dicembre.* (Temperatura 37°.5).

Globuli rossi 3,700,000. Globuli bianchi 13,400; b : r = 1 : 276. Emoglobina 60 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 63 %. Linfociti 34 %. Grossi mononucleari e forme di passaggio 2 %. Eosinofili 1 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Nell'essudato e nel siero, positiva a 1 : 10.

c) 23 *dicembre.* (Dopo una toracentesi, con la quale si estrassero circa 800 cmc. di liquido).

Globuli rossi 3,900,000. Globuli bianchi 13,000; b : r = 1 : 300. Emoglobina 60 %.

Varietà di globuli rossi. — Polinucleari neutrofili 64 %. Linfociti 31 %. Grossi mononucleari 3 %. Eosinofili 1.5 %. Mastzellen 0.5 %,

d) 22 *gennaio* 1905. (Temperatura 36°.8).

Globuli rossi 3,393,000. Globuli bianchi 10,000; b : r = 1 : 339. Emoglobina 55 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 68 %. Linfociti 24 %. Grossi mononucleari 6.5 %. Eosinofili 1.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Nel siero di sangue positiva a 1 : 5.

Il 22 gennaio il liquido era già completamente riassorbito; l'ammalato passa poi nella sezione deposito con fatti di broncopolmonite tubercolare a focolai disseminati.

OSSERVAZIONE VI. — A..... R.....

Diagnosi. — « Pleurite sierofibrinosa sinistra (a frigore?) ».

a) 20 *gennaio.* (4° giorno di malattia; temperatura 38°.9).

Globuli rossi 3,610,000. Globuli bianchi 8800; b : r = 1 : 410. Emoglobina 75 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 73 %. Linfociti 20 %. Grossi mononucleari 3 %. Eosinofili 4 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nel siero e nell'essudato.

Citodiagnosi. — Egualmente abbondanti i polinucleari e le forme mononucleari.

b) 22 *gennaio.* (Temperatura 38°.5, 12 ore dopo la toracentesi di 1100 cmc.).

Globuli rossi 3,790,000. Globuli bianchi 8200; b : r = 1 : 462. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 70 %. Linfociti 21 %. Grossi mononucleari 5 %. Eosinofili 4 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa.

c) 8 *febbraio.* (Temperatura 36°.9; essudato quasi completamente riassorbito).

Globuli rossi 3,600,000. Globuli bianchi 8000; b : r = 1 : 450. Emoglobina 80 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 70 %. Linfociti 18 %. Mononucleari grossi 4 %. Eosinofili 8 %.

OSSERVAZIONE VII. — L..... S.....

Diagnosi. — « Infezione tubercolare, pleurite essudativa sinistra, ispessimenti pleurici a focolai disseminati di bronco-polmonite, fatti distruttivi all'apice di destra ».

a) 5 *gennaio.* (Temperatura 37°.8. Non è precisabile l'inizio dei fatti pleurici).

Globuli rossi 3,100,000. Globuli bianchi 12,000; b : r = 1 : 258. Emoglobina 60 %.

Varieta di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 62 %. Linfociti (prevalgono i grossi) 32 %. Grossi mononucleari 4 %. Mastzellen 0.8 %. Eosinofili 1 %. Mielociti neutrofili 0.2 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Assente nel siero di sangue, positiva nell'essudato a 1 : 10.

Citodiagnosi. — Prevalenza notevole dei linfociti, pochi polinucleari e cellule epiteliali; qualche globulo rosso.

b) 10 *gennaio*. (Temperatura 37°.8; essudato stazionario).

Globuli rossi 3,000,000. Globuli bianchi 8000; b : r = 1 : 375. Emoglobina 60 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 60 %. Linfociti 30 %. Grossi mononucleari 8.5 %. Eosinofili 0.5 %. Mastzellen 0.5 %. Mielociti 0.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva solo dopo 12 ore nell'essudato, negativa nel siero.

c) 15 *gennaio*. (Temperatura 37°.2),

Globuli rossi 3,000,000. Globuli bianchi 6200; b : r = 1 : 483. Emoglobina 60 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 75 %. Linfociti 15 %. Mononucleari grossi 7.5 %. Mastzellen 0.5 %. Mielociti 2 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Assente.

Il giorno 16 gennaio l'ammalato venne a morire.

OSSERVAZIONE VIII. — A..... R.....

Diagnosi. — « Pleurite bilaterale siero-fibrinosa nel corso di una diplococcemia ».

a) 11 *gennaio* 1905. (Temperatura 36°.5).

Globuli rossi 2,160,000. Globuli bianchi 10,600; b : r = 1 : 203. Emoglobina 75 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 74 %. Linfociti 19.5 %. Grossi mononucleari 4.5 %. Eosinofili 2 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nel siero e nell'essudato, nel quale si riscontrò il diplococco di Fraenkel.

Citodiagnosi. — Abbondanti linfociti e grossi mononucleari, polinucleari piuttosto scarsi, qualche globulo rosso e qualche cellula epiteliale della pleura.

b) 15 *gennaio*.

Globuli rossi 2,300,000. Globuli bianchi 10,800; b : r = 1 : 213. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polınucleari neutrofili 72 %. Linfotici 19 %. Grossi mononucleari 4 %. Eosinofiili 5 %.

Come feci osservare in altra mia nota, nonostante la setticemia diplococcica, il decorso della malattia fu assai benigno, tant'è che il 18 gennaio il liquido delle pleure erasi riassorbito ed il 26 gennaio l'ammalata fu licenziata guarita dalla Clinica.

OSSERVAZIONE IX. — L..... C.....

Diagnosi. — « Pleurite (tubercolare) destra ad essudato siero-fibrinoso-ematico ».

a) 2 *dicembre* 1904. (16° giorno di malattia).

Globuli rossi 4,200,000. Globuli bianchi 9000; b : r = 1 : 466. Emoglobina 75 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 66 %. Linfociti (prevalgono i grandi) 26 %. Grossi mononucleari 8 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nell'essudato, positiva nel siero a 1 : 10.

Citodiagnosi. — Abbondanti linfociti; pochi polinucleari, presenza di molti globuli rossi.

b) 13 *dicembre*. (Essudato quasi completamente riassorbito).

Globuli rossi 3,700,000. Globuli bianchi 8500; b : r = 1 : 455. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 69 %. Linfociti 18 %. Grossi mononucleari 8 %. Eosinofili 5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva a 1 : 15 nel siero.

L'ammalato esce di Clinica il giorno 16 dicembre; il processo pleuritico era completamente risolto, era intanto comparsa leggiera ipofonesi all'apice destro, su cui si ascoltava qualche piccolo rantolo.

OSSERVAZIONE X. — N..... M.....

Diagnosi. — « Pleurite essudativa destra, infezione catarrale (influenza?) ».

a) 24 *dicembre* 1904. (16° giorno di malattia).

Globuli rossi 4,270,000. Globuli bianchi 10,000; b : r = 1 : 427. Emoglobina 80 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 70 %. Linfociti 22 %. Grossi mononucleari 4 %. Mastzellen 0.5 %. Eosinofili 3.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nel siero e nell'essudato.

Citodiagnosi. — Polinucleari abbondanti, come pure i linfociti e le forme grandi mononucleari; scarse cellule endoteliali.

b) 2 *gennaio* 1905.

Globuli rossi 4,000,000. Globuli bianchi 8200; b : r = 1 : 500. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 70 %. Linfociti 23 %. Grossi mononucleari 2 %. Eosinofili 5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa.

L'ammalato esce guarito il 3 gennaio.

Osservazione XI. — A..... V.....

Diagnosi. — « Pleurite (tubercolare) essudativa sinistra, broncopolmonite a focolari disseminati ».

a) 24 *dicembre* 1904.

Globuli rossi 3,800,000. Globuli bianchi 13,200; b : r = 1 : 287. Emoglobina 75 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 66 %. Linfociti (prevalgono i grandi) 30 %. Grossi mononucleari 3 %. Eosinofili 1 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nell'essudato e nel siero.

Citodiagnosi. — Molti leucociti con prevalenza dei linfociti, scarse cellule endoteliali, qualche globulo rosso.

b) 6 *gennaio* 1905.

Globuli rossi 3,700,000. Globuli bianchi 13,400; b : r = 1 : 276. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 65 %. Linfociti 28 %. Grossi mononucleari 6 %. Eosinofili 1 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva a 1 : 10 nell'essudato, negativa nel siero.

c) 10 *gennaio.*

Globuli rossi 3,500,000. Globuli bianchi 12,000; b : r = 1 : 291. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 68 %. Linfociti 24 %. Grossi mononucleari 7.5 %. Eosinofili 0.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — 1 : 5 nel siero; 1 : 10 nell'essudato.

d) 15 *gennaio.* (Essudato completamente riassorbito).

Globuli rossi 3,500,000. Globuli bianchi 9000; b : r = 1 : 388. Emoglobina 65 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 70 %. Linfociti 22 %. Grossi mononucleari 3 %. Eosinofili 5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva nel siero a 1 : 15.

Osservazione XII. — C..... R.....

Diagnosi. — « Pleurite sierofibrinosa destra (a frigore) ».

a) 27 *gennaio* 1905. (12° giorno di malattia; temperatura 38°.7).

Globuli rossi 4,750,000. Globuli bianchi 8200; b : r = 1 : 579. Emoglobina 85 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 74 %. Linfociti 16 %. Grossi mononucleari 3 %. Eosinofili 7 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nell'essudato e nel siero.

Citodiagnosi. — Prevalenza dei linfociti notevole sui polinucleari.

b) 2 *febbraio.* (Temperatura 38°).

Globuli rossi 4,255,000. Globuli bianchi 6200; b : r = 1 : 654. Emoglobina 80 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 72 %. Linfociti 15 %. Grossi mononucleari 3 %. Mastzellen 0.3 %. Eosinofili 9 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa.

c) 9 *febbraio.* (Temperatura 37°; riassorbito il liquido pleurico).

Globuli rossi 3,791,000. Globuli bianchi 6860; b : r = 1 : 552. Emoglobina 80 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neotrofili 74 %. Linfociti 15 %. Gross mononucleari 2 %. Eosinofili 9 %.

OSSERVAZIONE XIII. — C..... R....

Diagnosi. — « Pleurite sierofibrinosa bilaterale, successiva a reumatismo articolare acuto ».

a) 21 *febbraio*. (Temperatura 36°.8).

Globuli rossi 4,120,000. Globuli bianchi 11,200; b : r = 1 : 367. Emoglobina 85 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 75 %. Linfociti 20 %. Grossi mononucleari 2 %. Eosinofili 3 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nel siero e nell'essudato.

Citodiagnosi. — Abbondanti polinucleari, ma più abbondanti i linfociti; qualche cellula epiteliale della pleura.

Il versamento pleurico fu assai scarso; l'esame del sangue, ripetuto quando l'essudato era completamente riassorbito, diede circa gli stessi risultati.

OSSERVAZIONE XIV. — B..... P.....

Diagnosi. — « Pleurite (tubercolare) essudativa destra ».

a) 4 *marzo*. (9ª giornata di malattia; temperatura 37°.8).

Globuli rossi 4,250,000. Globuli bianchi 15,000; b : r = 1 : 283. Emoglobina 80 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 64 %. Linfociti (prevalgono i grandi) 28 %. Grandi mononucleari 7 %. Eosinofili 1 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva nell'essudato e nel siero a 1 : 10.

Citodiagnosi. — Prevalenza dei linfociti; scarsi polinucleari neutrofili e cellule epiteliali; qualche globulo rosso.

Per ragioni speciali l'ammalato, dopo 2 giorni di degenza, dovette uscire dalla Clinica, per cui non si poterono fare altre ricerce. Clinicamente, anche l'inizio, il quale era stato tutt'altro che clamoroso, anzi addirittura subdolo, deponeva per la natura tubercolare del processo.

OSSERVAZIONE XV. — E..... G....

Diagnosi. — « Pleurite (tubercolare) essudativa destra ».

a) 9 *febbraio* 1905. (18ª giornata di malattia; temperatura 38°).

Globuli rossi 3,800,450. Globuli bianchi 9200; b : r = 1 : 412. Emoglobina 80 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 65 %. Linfociti (prevalenti i grandi) 24 %. Mononucleari grandi 10 %. Eosinofili 1 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Nell'essudato positiva a 1 : 8; negativa nel siero.

Citodiagnosi. — Prevalgono le forme mononucleari, parecchi però sono i polinucleari, alcuni in isfacelo.

b) 20 *febbraio*. (Temperatura 38°.2).

Globuli rossi 3,250,000. Globuli bianchi 8400; b : r = 1 : 386. Emoglobina 75 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 68 %. Linfociti 23 %. Grossi mononucleari 8 %. Eosinofili 0.5 %. Mielociti 0.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Solo 1 : 6 nell'essudato; negativa nel siero.

c) 8 *marzo*. (Temperatura 38°.1).

Globuli rossi 3,000,000. Globuli bianchi 8000; b : r = 1 : 375. Emoglobina 60 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 68 %. Linfociti 21 %. Grossi mononucleari 10 %. Mielociti 1 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Come il 20 febbraio.

Il decorso della malattia fu lunghissimo; l'ammalato, solo dopo lunga degenza, potè uscire dalla Clinica, con qualche lieve accenno di lesione, di natura specifica, all'apice di sinistra.

OSSERVAZIONE XVI. — M..... T.....

Diagnosi. — « Pleurite essudativa sinistra, nel corso di un reumatismo articolare acuto ».

a) 13 *marzo*. (Temperatura 38°.7).

Globuli rossi 3,900,000. Globuli bianchi 9000; b : r = 1 : 433. Emoglobina 80 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 75 %. Linfociti 21 %. Grossi mononucleari e forme di passaggio 1.5 %. Eosinofili 2.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Assente nell'essudato e nel siero.

Citodiagnosi. — Abbondanti polinucleari, scarse forme mononucleari e cellule epiteliali.

OSSERVAZIONE XVII. — N..... Z.....

Diagnosi. — « Pleurite (tubercolare) essudativa destra ».

a) 18 *marzo*. (15° giorno di malattia; temperatura 38°.5).

Globuli rossi 4,110,000. Globuli bianchi 16,800; b : r = 1 : 244. Emoglobina 75 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 56 %. Linfociti (prevalgono i grandi) 36 %. Grossi mononucleari 6 %. Eosinofili 2 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva a 1 : 10 nell'essudato; a 1 : 5 nel siero.

Citodiagnosi. — Presenza di scarsi elementi istologici, costituiti in massima parte da linfociti, in parte da polinucleari; abbastanza numerosi gli eritrociti.

c) 18 *marzo*. (Dopo la toracentesi, con cui si evacuarono circa 2300 cmc.).

Globuli rossi 4,390,000. Globuli bianchi 15,700; b : r = 1 : 279. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Minime differenze dall'esame praticato prima della toracentesi.

c) 24 *marzo*.

Globuli rossi 4,000,000. Globuli bianchi 14,600; b : r = 1 : 274. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 60 %. Linfociti 30 %. Grossi mononucleari e forme di passaggio 8 %. Eosinofili 2 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva a 1 : 8 nel siero, ad 1 : 5 nell'essudato.

d) 25 *marzo*. (Dopo una seconda toracentesi di 350 cmc.).

Globuli rossi 3,960,000. Globuli bianchi 14,000; b : r = 1 : 282.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 61 %. Linfociti 30 %. Grossi mononucleari 7 %. Eosinofili 2 %.

e) 3 *aprile*. (Essudato quasi completamente riassorbito).

Globuli rossi 3,800,000. Globuli bianchi 13,200; b : r = 1 : 287.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 65 %. Linfociti 25 %. Grossi mononucleari 9 %. Eosinofili 1 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva nel siero a 1 : 10.

f) 11 *aprile*. (Liquido pleurico completamente riassorbito).

Globuli rossi 3,650,000. Globuli bianchi 12,400; b : r = 1 : 294.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrnfili 68 %. Linfociti 20 %. Grossi mononucleari 6 %. Eosinofili 1 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva nel siero di sangue a 1 : 10.

L'ammalato il 12 aprile passa in sezione deposito con leggieri fatti broncopolmonari di indole probabilmente specifica.

OSSERVAZIONE XVIII. — E..... L....., di anni 14.

Diagnosi. — « Pleurite essudativa sinistra (a frigore?) ».

a) 12 *aprile*. (8° giorno di malattia; temperatura 39°).

Globuli rossi 3,240,000. Globuli bianchi 7800; b : r = 1 : 415. Emoglobina 68 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 69 %. Linfociti 26 %. Grossi mononucleari 3.5 %. Eosinofili 1.3 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nell'essudato; nel siero di sangue si ebbe dopo 12 ore soltanto ad 1 : 5.

Citodiagnosi. — Numerosi globuli bianchi in gran parte linfociti, in minor quantità i polinucleari, scarse cellule epiteliali della sierosa pleurica.

b) 16 *aprile*. (Temperatura 37°.8).

Globuli rossi 3,300,000. Globuli bianchi 7920; b : r = 1 : 429. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 70 %. Linfociti 22.5 %. Grossi mononucleari 4.2 %. Eosinofili 3.3 %.

Sierodiagnosi. — Negativa nell'essudato e nel siero.

c) 25 *aprile*. (Essudato completamente riassorbito).

Globuli rossi 3,200,000. Globuli bianchi 7000; b : r = 1 : 457. Emoglobina 65 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 68.5 %. Linfociti 21.4 %. Grossi mononucleari 3.8 %. Eosinofili 6.3 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nel siero.

Le prove di laboratorio furono tutte negative rispetto alla natura tubercolare del processo.

Osservazione XIX. — E..... B.....

Diagnosi. — « Pleurite (tubercolare) essudativa sinistra ».

a) 7 *marzo*. (3° giorno di malattia; temperatura 38°.5).

Globuli rossi 3,150,000. Globuli bianchi 14,900; b : r = 1 : 211. Emoglobina 68 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 52 %. Linfociti (prevalgono i grandi) 40 %. Grossi mononucleari 6.5 %. Eosinofili 1 ½. Mastzellen 0.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva a 1 : 15 nell'essudato, negativa nel siero di sangue.

Citodiagnosi. — Linfociti prevalenti di gran lunga sui polinucleari; scarsi globuli rossi e cellule epiteliali della sierosa pleurica.

b) 15 *marzo*. (Temperatura 38°).

Globuli rossi 3,260,000. Globuli bianchi 15,000; b : r = 1 : 217. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 55.5 %. Linfociti 35 %. Grossi mononucleari 8 %. Eosinofili 1.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva a 1 : 20 nell'essudato; 1 : 10 nel siero di sangue.

c) 20 *marzo*. (Temperatura 37°.5; incominciato il riassorbimento del liquido pleurico).

Globuli rossi 3,090,000. Globuli bianchi 13,200; b : r = 1 : 234. Emoglobina 65 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 59 %. Linfociti 30 %. Grossi mononucleari 9 %. Eosinofili 2 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva nel siero di sangue e nell'essudato a 1 : 20.

d) 5 *aprile*. (Temperatura 37°; riassorbimento quasi completo del liquido).

Globuli rossi 2,990,000. Globuli bianchi 12,300; b : r = 1 : 243. Emoglobina 65 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 65 %. Linfociti 18 %. Grossi mononucleari 9.5 %. Eosinofili 7.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva nell'essudato a 1 : 15; nel siero a 1 : 25.

e) 15 *aprile*. (Temperatura 36; riassorbimento completo del liquido pleurico).

Globuli rossi 3,000,000. Globuli bianchi 15,000; b : r = 1 : 285. Emoglobina 60 %.

Varieta di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 71 %. Linfociti 16 %. Grossi mononucleari e forme di passaggio 6.5. Eosinofili 6 %. Mastzellen 0.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Positiva nel siero di sangue a 1 : 20.

Osservazione XX. — A..... C.....

Diagnosi. — « Pleurite essudativa destra (a frigore?) ».

a) 8 *aprile*. (6° giorno di malattia; temperatura 38°.4).

Globuli rossi 4,793,000. Globuli bianchi 10,000; b : r = 1 : 479. Emoglobina 75 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 70.5 %. Linfociti 22 %. Grossi mononucleari e forme di passaggio 5.5 %. Eosinofili 1.5 %. Mastzellen 0.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nell'essudato e nel siero.

Citodiagnosi. — Numerosi globuli bianchi in massima parte appartenenti ai piccoli mononucleati, in minima parte ai polinucleari; globuli rossi abbastanza numerosi; qualche cellula epiteliale della sierosa pleurica.

b) 9 *aprile.* (Dopo toracentesi, con cui si estrassero 800 cmc. di liquido). Numero e varietà di globuli poco differiscono dall'esame precedente.

c) 12 *aprile.* (Temperatura 37°.9).

Globuli rossi 4,500,000. Globuli bianchi 9800; b : r = 1 : 459.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 69 %. Linfociti 25 %. Grossi mononucleari 2.5 %. Eosinofili 3.5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nell'essudato e nel siero.

d) 16 *aprile.* (Temperatura 38°).

Globuli rossi 4,200,000. Globuli bianchi 9600; b : r = 1 : 437. Emoglobina 70 %.

Varietà di globuli bianchi. — Polinucleari neutrofili 70 %. Linfociti 22 %. Grossi mononucleari 3 %. Eosinofili 5 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Come sopra, negativa.

e) 25 *aprile.* (Essudato quasi completamente riassorbito; temperatura 37°.2).

Globuli rossi 4,000,000. Globuli bianchi 9000; b : r = 1 : 444. Emoglobina 68 %.

Varietà di gloduli bianchi. — Polinucleari neutrofili 72 %. Linfociti 20.5 %. Grossi mononucleari 2.8 %, Eosinofili 4.7 %.

Sierodiagnosi tubercolare. — Negativa nell'essudato e nel siero.

I fatti andarono migliorando rapidamente; ma nessuna modificazione si ebbe dal lato ematologico.

***

Esposte così riassuntivamente le nostre osservazioni, esaminiamone ora i singoli risultati.

Riguardo al comportarsi dei globuli rossi e del contenuto emoglobinico non esistono differenze apprezzabili fra pleuriti tubercolari o di altra natura: assai spesso accade di trovare un numero di globuli rossi diminuito rispetto alla norma e dai preparati a fresco e da quelli colorati appare chiaramente che talvolta gli eritrociti sono in preda a processi necrobiotici, già messi in evidenza in diversi processi morbosi (Maragliano e Castellino). In quanto all'emoglobina, è anch'essa per lo più diminuita e assai raramente raggiunge cifre normali.

Ma ciò che ai nostri occhi doveva aver maggior valore era il comportarsi dei leucociti, sia riguardo al loro numero che riguardo alle singole varietà.

Per quanto concerne il numero dei globuli bianchi, noi sappiamo che da quando si è cominciato a parlare dell'importanza dei leucociti nella difesa verso prodotti infettivo-tossici, molti osservatori si posero a studiare il comportarsi dei leucociti del sangue in diverse condizioni morbose: ed ecco l'*iperleucocitosi* della polmonite, dell'eresipela, della scarlattina, dell'appendicite, di certi tumori maligni, ecc.; ecco d'altro lato la *leucopenia* del tifo, del morbillo, della malattia di Banti, ecc. rimase così assodato che bene spesso il numero dei globluli bianchi può essere un elemento non disprezzabile di ordine diagnostico o prognostico.

Delle pleuriti in particolare nessuno si era occupato fino all'anno scorso, in cui apparve un lavoro di Sagianz, della Clinica medica di Jena; l'autore veniva a conclusioni abbastanza interessanti e precise; egli notava che nelle pleuriti sie-

rose di natura non tubercolare il numero dei globuli bianchi del sangue era normale, aumentato era invece nelle forme tubercolari ed ancor più negli empiemi. Questo lavoro del Sagianz era, a dire il vero, a me sconosciuto, quando decisi di intraprendere le ricerche, sulle quali presentemente riferisco; sono quindi lieto di poter affermare che i dati da me ottenuti sulla quantità dei globuli bianchi nelle singole forme di pleurite, coincidono *in linea generale* con quelli dell'autore tedesco.

E dico *in linea generale*, in quanto mi sembra che tali dati non debbano nè possano essere presi in modo così assoluto come vorrebbe il Sagianz: infatti è vero che il *piotorace* porta un aumento di leucociti (come io stesso in diversi casi, che non ho riportato, potei osservare), ma tale aumento non è talora così cospicuo come sostiene il Sagianz (22,000-29,000 globuli bianchi). D'altra parte *nelle pleuriti non tubercolari*, se è vero *che per lo più manca ogni aumento nel numero dei globuli bianchi*, pure talvolta una leggiera iperleucocitosi può presentarsi (Osservazioni VIII e XIII); tuttavia a tale leggiera iperleucocitosi non va compagna quell'alterazione nella formula leucocitaria, di cui parlerò tra poco.

Riguardo poi alle *forme tubercolari*, ho trovato che realmente *si verifica un certo grado di iperleucocitosi* (fino a 16,000 globuli bianchi). Questa iperleucocitosi delle pleuriti tubercolari mi è sembrata essenzialmente in rapporto col processo pleurico stesso e col decorso della malattia; un rapporto invece coll'affezione tubercolare che eventualmente avesse colpito il polmone non sono riuscito a scorgere.

Infatti mi basti citare *l'osservazione V* (F..... M.....): quivi, finchè il processo pleurico fu in atto si notò iperleucocitosi (fra 13,000 e 14,400 globuli bianchi); estintosi il processo pleurico, mentre frattanto erano comparsi dei fatti di broncopolmonite tubercolare a focolai disseminati, la iperleucocitosi venne a mancare.

Ho desiderato poi vedere, se la toracentesi avesse influenza sul comportarsi della forma ematologica; nessuna differenza apprezzabile ho potuto notare nel numero e (lo dico fin d'ora) nella qualità dei globuli prima e dopo la toracentesi (Osservazioni V-VI-XVII-XX).

Adunque *nelle pleuriti di natura tubercolare si presenta di regola una modica iperleucocitosi* in rapporto col processo pleurico stesso e col decorso della malattia; tuttavia debbo soggiungere che questa legge soffre qualche eccezione: così nelle osservazioni IX e XV non esiste aumento dei globuli bianchi; però anche là dove è assente la iperleucocitosi troveremo nelle diverse specie di leucociti un comportamento tale, che facilmente si lascia differenziare dal comportamento normale.

***

Venendo ora a parlare delle singole forme leucocitarie, dirò subito, che in questo studio mi sono attenuto, per la terminologia, alla classificazione di Ehrlich, la quale, per quanto qua e là combattuta in questi ultimi tempi, è sempre quella generalmente usata dalla maggior parte degli studiosi.

Nelle pleuriti siero-fibrinose non tubercolari le proporzioni fra le varietà di cel-

lule bianche del sangue sono mantenute integre; soltanto raramente si vede che ad una leggiera iperleucocitosi corrisponde una lieve polinucleosi (Osservazione VIII).

Ciò che ha subito richiamato la nostra attenzione è stato il comportamento delle *cellule eosinofile*. In questi ultimi anni l'importanza dei leucociti eosinofili è andata diminuendo dal punto di vista diagnostico, è andata crescendo invece dal lato prognostico: infatti negli stati infettivo-tossici il numero degli eosinofili varia a seconda dello stadio e del decorso dell'affezione; valga ad esempio quanto si disse a proposito del *tifo* (Moritz, Petroff, Germani, ecc.) e delle nefriti (Pieraccini, Urbino), in cui gli elementi eosinofili diminuiscono fino a scomparire nel periodo più acuto del morbo, mentre la ipoeosinofilia cessa e subentra talora una ipereosinofilia, quando il processo morboso perde di energia o si avvia verso la guarigione.

Orbene anche nel corso della pleurite, *di qualsiasi natura essa sia* (e questo costituisce forse l'unico punto sul quale coincidono pleuriti tubercolari e non tubercolari), le cellule eosinofile assumono analoga importanza prognostica; sicchè un numero normale od aumentato degli eosinofili ci sta ad indicare che la pleurite avrà un ulteriore decorso breve avviandosi verso il periodo risolutivo; al contrario, la permanenza di ipoeosinofilia deve farci restare assai riserbati nel giudizio prognostico.

Risultati molto interessanti ci offre invece la formola leucocitaria nelle *pleuriti tubercolari*; il primo fatto che ci colpisce è una *iperlinfocitosi*, la quale riguarda più specialmente i grossi linfociti; più spesso è *assoluta* e va compagna alla iperleucocitosi, talora ma raramente, invece è soltanto *relativa;* così ad esempio, nell'osservazione seconda (A..... C.....) il numero dei globuli bianchi è solo di 6200, ma la percentuale dei linfociti è di 33, rispetto a 54 polinucleari. Ancora più raramente la linfocitosi fa difetto, ciò che sembra stare alla dipendenza o di un processo già da lungo tempo iniziatosi o di una singolare gravità dell'affezione stessa. È certo ad ogni modo che la iperlinfocitosi è in rapporto col decorso della malattia: è più intensa al principio della malattia, mentre va di mano in mano diminuendo fino a scomparire col progressivo riassorbimento del liquido pleurico, coll'attenuarsi dei fenomeni morbosi.

Riunendo in un solo gruppo *grossi leucociti mononucleari* e *forme di passaggio*, vediamo che anche questi elementi presentano un comportamento singolare: secondo Ehrlich queste cellule si trovano nel sangue normale nelle proporzioni del 2 al 4 %, invece *nelle pleuriti tubercolari esse possono raggiungere cifre assai più elevate, fino al 10 %*; e l'aumento dei grossi mononucleari è assai spesso più cospicuo, quando già la iperlinfocitosi va attenuandosi, quindi non negli stadi iniziali della pleurite, e si presenta talora anche quando non esiste più iperlinfocitosi (Osservazione XV).

Per terminare la esposizione dei nostri risultati debbo ancora accennare alla comparsa nel sangue di *mielociti neutrofili,* come, per quanto raramente (Osservazioni VII e XV), mi è stato dato di vedere in pleuriti tubercolari. Sappiamo che mentre fino a pochi anni or sono la presenza di mielociti nel sangue era considerata quasi patognomonico di leucemia, ora si è andato modificando tale con-

cetto, tant'è, che Roger riscontrò mielociti nel vaiuolo ed anche nella varicella, Ricca-Barberis in un caso di morbo di Bright e Schindler in diversi stati infettivi. Anzi quest'ultimo autore ammette, che, allorquando compaiono mielociti senza la coesistenza di iperleucocitosi, si debba ritenere che non solo si sia di fronte ad una reazione anormale del midollo osseo ad un determinato stimolo, ma ancora si debba pensare ad un esaurimento funzionale del tessuto midollare, con prognosi quindi sfavorevole; orbene il nostro caso VII verrebbe a dar ragione allo Schindler, in quanto col diminuire della leucocitosi e coll'entrare in circolo dei mielociti neutrofili si ebbe un peggioramento del processo morboso e la morte dello infermo.

Ad ogni modo ciò che reputiamo *dato caratteristico delle pleuriti tubercolari è la iperlinfocitosi* assoluta o relativa e *l'aumento dei grossi leucociti mononucleari*; questa deviazione dalla norma della formola leucocitaria nelle pleuriti tubercolari, che noi per primi con ricerche sistematiche mettiamo in evidenza, trova riscontro in accenni sfuggevoli sparsi qua e là nella letteratura (Daddi, Achard e Loeper, D'Alnitz).

Il riscontrare in una stessa forma morbosa aumento di linfociti e di grossi mononucleari farebbe pensare ad una comunanza di origine, ad un rapporto almeno fra le due varietà di cellule bianche; del resto sappiamo che mentre Ehrlich e la sua scuola tendono a distinguere completamente le specie di globuli bianchi di cui ci occupiamo, altri autori credono di dover considerare linfociti e grossi mononucleari come appartenenti ad una stessa famiglia. Così Pappenheim ritiene che i grossi mononucleari rappresentino uno stadio successivo di sviluppo dei grossi linfociti e stretta parentela fra linfociti e grossi mononucleari è pure ammessa da parecchi altri ematologi (Lovell Gulland, Muir), i quali pensano che ambedue queste varietà di globuli bianchi si originino sia dalle glandole linfatiche, che dal midollo osseo, ipotesi condivisa pure dal Pappenheim.

Comunque sia, ricordiamo che l'aumento delle cellule bianche mononucleari non granulose del sangue è stato riscontrato già in diversi stati morbosi; così Rieder trovò linfocitosi nella rachitide grave, Bieganski nella sifilide, Dieballa nel sarcoma multiplo della cute; Naegeli prima ed altri successivamente notarono linfocitosi nel tifo addominale durante il periodo delle remissioni e della lisi; ed ancora rammenterò che nel morbo di Banti si ha un aumento delle cellule mononucleari non granulose, come per primo osservò Senator e come mise bene in evidenza anche Micheli, della Clinica di Torino.

Naturalmente di fronte all'aumento dei globuli bianchi mononucleari da noi riscontrato assai spesso nelle pleuriti tubercolari, ci siamo chiesti se il fatto non dovesse attribuirsi all'infezione tubercolare per sè. Ma se diamo un rapido sguardo alla letteratura sull'argomento, vediamo dati negativi od incerti: Einhorn, Strauss e Rohnstein trovano normale la percentuale di linfociti e di polinucleari nelle affezioni tubercolari; l'Holmes riferisce che specialmente nella tubercolosi polmonare si ha diminuzione dei piccoli linfociti, aumento dei grandi mononucleari e dei polinucleari; Achard e Loeper riscontrano nelle forme acute di tubercolosi aumento della percentuale dei mononucleari; D'Alnitz avrebbe trovato che l'in-

fezione tubercolare non dà luogo a variazioni leucocitarie uniformi, ma che la formola leucocitaria è diversa a seconda della forma clinica; così pure assai recentemente lo Swann ebbe a rilevare la variabilità del comportarsi dei leucociti nella tubercolosi polmonare e su tale varietà e variabilità della formola leucocitaria nella tubercolosi infantile insiste pure Olivi, della Clinica pediatrica di Bologna.

Insieme a questi dati tra loro così diversi possiamo porre quelli che riguardano l'influenza delle iniezioni di tubercolina sui globuli bianchi del sangue; infatti, mentre Tschistowitch accenna ad un aumento della percentuale dei polinucleari e delle forme di passaggio, Botkin parla di aumento di tutte le forme di leucociti, Grawitz di linfocitosi da iniezione di tubercolina. In un lavoro recente, il Fauconnet, della Clinica del prof. Krehl, riporta dei risultati assai interessanti a questo proposito; egli in individui tubercolosi avrebbe trovato, dopo iniezione, delle quantità usuali di tubercolina, aumento nella percentuale dei polinucleari, diminuzione dei linfociti; all'incontro iniettando tubercolina in conigli sani, ottenne ora aumento dei polinucleari, ora dei linfociti, infine iniettando per lungo tempo tubercolina a dosi elevate, pure nei conigli, ebbe costantemente aumento spiccato dei linfociti.

Ho voluto sommariamente ricordare questi dati per mostrare quanto siano disparati fra loro; non saprei quindi come valermi di essi per interpretare la mononucleosi riscontrata così frequentemente da me, specialmente durante i primi periodi del processo pleuritico tubercolare. E forse la mononucleosi attribuibile alla modalità od alla localizzazione del processo stesso tubercolare? Non oserei affermarlo, tuttavia desidero avvicinare il nostro reperto con quello stabilito per il tifo primamente dal Naegeli, secondo il quale la linfocitosi va progredendo di mano in mano che si tumefanno i follicoli intestinali e le glandole mesenteriche; e rammenterò ancora che, per quanto riguarda le *adenopatie tubercolari*, gli autori sono abbastanza concordi nel riconoscere la frequenza di una moderata leucocitosi con tendenza alla mononucleosi (Backer, D'Alnitz).

Ad ogni modo, qualunque debba essere l'interpretazione, a me basta l'aver posto in evidenza dei fatti che potranno essere di non trascurabile utilità nel giudicare sulla natura di un processo pleuritico.

***

Dalla prima comunicazione di Arloing sulla sierodiagnosi tubercolare numerosi lavori si sono susseguiti, alcuni riconoscendo, altri negando valore diagnostico alla siero-reazione tubercolare stessa.

Noi abbiamo voluto vedere in base ai dati clinici e di laboratorio, quale utilità diagnostica debba attribuirsi alla siero-reazione nelle pleuriti, e sotto questo punto di vista diciamo subito che la siero-diagnosi tubercolare, in determinate condizioni, rende dei servizi non comuni; in genere, là dove l'andamento clinico e le ricerche di laboratorio ci negavano la natura tubercolare dell'affezione pleurica, la siero-reazione era negativa; viceversa era positiva, quando il momento etiologico tubercolare era affermato.

Ma noi vogliamo insistere sopratutto sui rapporti che esistono fra potere agglutinante dell'essudato pleurico e del siero del sangue del paziente; tale confronto è stato ultimamente preso in considerazione da Paganelli nell'Istituto di patologia medica di Camerino. Paganelli, con ricerche assai ben condotte, si è occupato della siero reazione tubercolare in genere e sopra pochi ammalati ha provato la reazione col siero e coll'essudato pleurico e peritoneale; per quanto scarse siano le osservazioni dell'autore in questo ultimo campo, pure egli è venuto a conclusioni interessanti, in quanto avrebbe stabilito che il liquido pleurico od addominale dei suoi ammalati possedeva un potere agglutinante sempre più basso del rispettivo siero del sangue.

Le nostre ricerche, incominciate prima che il lavoro di Paganelli fosse da noi conosciuto, ci hanno condotto a dire il vero a risultati diversi, anzi apparentemente opposti.

Infatti abbiamo trovato che, *allorquando il processo pleurico tubercolare è allo inizio ed ha un andamento progressivo, la siero reazione tubercolare avviene sempre a diluizione più bassa col siero che col rispettivo essudato; a malattia piuttosto avanzata invece il potere agglutinante può essere maggiore nel siero del sangue che non nell'essudato pleurico*; sicchè talora può accadere persino di trovare la siero-reazione positiva nel siero del sangue, negativa nell'essudato pleurico, reperto che appunto avemmo nell'osservazione IX in 16° giorno di malattia. Riteniamo perciò che i risultati nostri siano soli in apparenza in contraddizione con i risultati, cui è venuto Paganelli e che la diversità di essi dipenda essenzialmente dal periodo di malattia in cui è stato praticato l'esame siero-diagnostico.

L'aumento, che spesso si verifica, del potere agglutinante del siero di sangue ad affezione pleurica avanzata trova forse riscontro nel fatto, messo in evidenza dalla nostra Scuola, che innestando sotto cute materiale tubercolare proveniente da bacilli morti si ha una reazione locale, sotto forma d'infiltrazione e successivamente produzione di agglutinine in quantità apprezzabili (Maragliano).

D'altra parte, per quanto potere bactericida e potere agglutinante si debbano, a quel che sembra, distinguere bene fra loro, pure conviene ricordare che numerosi autori, fra cui Buchner, Löwit, Däubler, hanno rinvenuto assai spesso il potere bactericida degli essudati più rilevante di quello del rispettivo siero di sangue; reperto che può avvicinarsi al nostro, per quanto concerne il potere agglutinante.

Le modalità della siero-reazione tubercolare nell'essudato pleurico e nel siero rispettivo, da noi messe in evidenza, crediamo possano avere utilità pratica, sia dal lato diagnostico che prognostico. Infatti dinanzi ad una pleurite essudativa iniziatasi recentemente e di cui si dubita della natura tubercolare, praticheremo la siero-reazione piuttosto coll'essudato pleurico, che non col siero di sangue, poichè in base ai risultati delle nostre osservazioni, nei periodi iniziali, il potere agglutinante è sempre più forte nell'essudato, anzi talora solo in esso presente; al contrario proveremo la siero-reazione tubercolare piuttosto col siero di sangue dinanzi ad una pleurite essudativa già da tempo iniziatasi; tuttavia anche in simili casi converrà ancora saggiare il potere agglutinante dell'essudato là

dove per condizioni speciali si sia di fronte ad uno stato grave del paziente (valga ad esempio la nostra osservazione VII).

***

Poichè mi si offriva occasione di studiare molte forme di pleuriti, ho praticato costantemente l'esame microscopico degli elementi cellulari dell'essudato.

Sappiamo che Widal e Ravaut, quando nel 1900 esposero le loro teorie sulla possibilità di differenziare la natura dei versamenti in base all'esame istologico degli elementi del versamento stesso, sostennero che senza fare del linfocito l'elemento caratteristico della tubercolosi, pure la sua presenza in grande quantità in un versamento pleurico deponeva per la natura tubercolare dell'essudato. Dalla prima comunicazione di Widal e Ravaut fino ad oggi si sono avute un numero infinito di pubblicazioni (che non sto certo a ricordare) le quali combattono od accettano i canoni dettati dagli autori francesi: e si videro pleuriti tubercolari accertate accompagnarsi con polinucleosi dell'essudato, pleuriti, di natura probabilmente non tubercolare, associarsi ad una linfocitosi dell'essudato.

È appunto sopra questa seconda eventualità che mi piace soffermarmi un momento: infatti i nostri esami citodiagnostici ci hanno mostrato linfocitosi non soltanto nell'essudato appartenente a pleurite di natura indubbiamente tubercolare, ma ancora in pleurite, in cui i mezzi diagnostici non ci svelarono il momento etiologico tubercolare ed in pleuriti di natura sicuramente non tubercolare; è questo un fatto non nuovo e su di esso ho già avuto opportunità di fermarmi in altra mia nota; ma poichè ancora è tanto generalizzato il concetto che linfocitosi dell'essudato significhi senz'altro tubercolosi, ho ritenuto non superfluo di insistere anche qui sulla non esattezza di questi pretesi rapporti.

Le nostre ricerche comparative fra sangue ed essudato potrebbero ancora prestarsi all'interpretazione della linfocitosi degli essudati; ed a tutta prima parrebbe realmente che esistesse un rapporto fra costituzione istologica dell'essudato e del sangue. Noi infatti abbiamo dimostrato che nella maggior parte delle pleuriti tubercolari la percentuale delle forme bianche mononucleari non granulose del sangue è aumentata; d'altra parte troviamo che nelle pleuriti tubercolari l'essudato è ricco di elementi mononucleati. Orbene questi due dati possono mettersi in rapporto fra loro?

L'origine dei linfociti degli essudati è stata assai discussa e variamente in questi ultimi anni; mentre alcuni autori ritengono i linfociti derivare dal disfacimento di tubercoli che si trovano sulla sierosa ed altri considerandoli come *pseudolinfociti*, li fanno provenire o dalle cellule di rivestimento della sierosa stessa (Patella) o dai polinucleari (Wolff), abbiamo d'altra parte una serie di ricercatori i quali ammettono che i veri linfociti possano derivare da una partecipazione della linfa alla formazione dei versamenti (Tarchetti e Rossi) ed altri infine fondandosi sopra le ricerche di Jolly, Hirschfeld, A. Wolff, i quali ammettono dei movimenti attivi e quindi un'attitudine ad emigrare anche per i linfociti, sostengono la provenienza dei linfociti dell'essudato dal sangue stesso.

Ora, ripetiamo, potrebbe parere che i nostri risultati fossero in certo qual modo in favore di questa ultima ipotesi: ma, in primo luogo, ricordiamo che le iniezioni di tubercolina entro la cavità peritoneale valsero a produrre una specie di essudato in cui abbondavano non i linfociti, ma i polinucleari (Fauconnet); d'altra parte noi abbiamo trovato una mononucleosi negli essudati, non soltanto allorquando nel sangue rispettivo le forme mononucleate bianche erano in aumento, ma anche là dove nel sangue rispettivo era iperleucocitosi con polinucleosi (osservazioni VIII-XIII). Quindi riteniamo che le nostre ricerche non portino nessun contributo alla provenienza dal sangue dei linfociti degli essudati.

***

Ricordando i dati principali che dalle nostre osservazioni risultano, potremo dire che:

1° *le pleuriti siero-fibrinose tubercolari, a differenza delle pleuriti siero-fibrinose di altra natura, si accompagnano per lo più ad una modica iperleucocitosi del sangue rispettivo; insieme alla iperleucocitosi, od anche in assenza di essa, si presenta quasi di regola una linfocitosi, la quale quindi potrà essere assoluta o relativa; accanto alla linfocitosi esiste infine molto frequentemente aumento dei leucociti grossi mononucleari;*

2° *tutti questi fatti, essendo legati al processo pleuritico tubercolare, subiscono delle variazioni in rapporto colle modificazioni e col decorso dell'affezione pleurica stessa;*

3° *le dette alterazioni della formola ematologica, proprie alle pleuriti tubercolari, possono evidentemente essere utilizzate a scopo diagnostico e prognostico;*

4° *nelle pleuriti tubercolari la sieroreazione avviene di solito più evidente ed intensa adoperando l'essudato pleurico piuttosto che il siero di sangue, ciò specialmente all'inizio del processo pleurico tubercolare; donde il precetto di saggiare, nelle pleuriti recenti, a scopo diagnostico, piuttosto il potere agglutinante dell'essudato, che non quello del siero del sangue corrispondente.*

Genova, 19 maggio.

BIBLIOGRAFIA.

1. Achard et Loeper. *La leucocytose chez les tuberculeux.* Soc. de Biol. de Paris, 1900.
2. Becker. *Ein Beitrag zur Lehre der Limphome.* Deut. med. Woch., 1901, pag. 118.
3. Bieganski. *Ueber die Veränderungen des Blutes unter dem Einfluss von Syphilis*, ecc, Arch. f. Dermat. u. Syph., 1902, S. 43.
4. Botkin. *Hämatologische Untersuchungen bei Tuberkulininjektionen.* Deut. med. Woch., 1892.
5. Buchner. Münch. med. Woch., 1891.
6. Daddi. *Sul valore pratico delle formule citologiche del sangue.* Riv. crit. di clinica medica, 1905, n. 10, pag. 161-162.
7. D'Alnitz. Thèse de Paris, 1903.
8. Däubler. Centralbl. f. Bakter., 1899.
9. Einhorn. Dissert., Berlin, 1884.
10. Fauconnet. *Tuberkulöse Prozesse und Lymphocyten.* Deut. Arch. f. Klin. Med., 1904, p. 167 e seg.
11. Germani. *Contributo alla diagnosi clinica della febbre tifoide.* Gazz. degli Osped., 1904.

12. GRAWITZ. *Klin. Pathologie des Blutes.* Berlin, 1902.
13. ID. Charité-Annal., 1891, p. 291.
14. HIRSCHFELD. Berl. Klin. Woch., 1901, p. 1019.
15. HOLMES. Medical Record, 5 settembre 1896.
16. JOLLY. Arch. de méd. expérim., X, 1898, e XV, 1903.
17. LÖWIT. Centralbl. f. Bakter., 1898.
18. MARAGLIANO. Boll. della R. Accad. di Genova, 1887.
19. ID. Cron. della Clin. med. di Genova, 1° settembre 1904. « Lezione di chiusura », 1903-1904.
20. MARAGLIANO e CASTELLINO. Arch. ital. di Clin. med., 1891.
21. MARZAGALLI. Gazz. degli Osped., n. 19, 1905.
22. MICHELI. *Note ematologiche sulla malattia di Banti.* Riv. crit. di clin. med., 1903.
23. MORITZ. Münch. med. Woch., 1904, n. 32.
24. NAEGELI. Deut. Arch. f. Klin. Med. Bd. LXVII.
25. OLIVI. *Sul valore diagnostico e prognostico della citologia ematica nella tubercolosi infantile.* Rivista di clinica pediatrica, anno II, n. 12.
26. PAGANELLI. *Sulla siero-reazione tubercolare.* Clin. moderna, anno X, n. 40.
27. PAPPENHEIM. Zeitsch. f. Klin. Med. Bd. 47, 1902.
28. PATELLA. *Sulla morfologia degli essudati.* Siena, aprile 1903.
29. PETROFF. Riassunto nella Münch. med. Woch., n. 36, 1904, p. 1622.
30. PIERACCINI. *La morfologia del sangue nelle nefriti.* Firenze, Nicolai, 1901.
31. RICCA-BARBERIS. *Osservazioni ematologiche in un caso di morbo di Bright.* Dal volume di *Scritti medici* in onore di Camillo Bozzolo.
32. RIEDER. *Beiträge zur Kenntnis der Leucocytose*, ecc. Leipzig, 1892.
33. ROGER. *Traité des maladies infectieuses.* Paris.
34. SAGIANZ. Zentralbl. f. innere Medizin, 1904, n. 1.
35. SCHINDLER. Zeit. f. Klin. Med. 1904, 54 Bd., 5-6 H.
36. SENATOR. Berl. Klin. Woch., 1901, n. 46.
37. STRAUSS u. ROHNSTEIN, citato da GRAWITZ nel suo Trattato.
38. SWANN. Riassunto nella Riforma med., n. 17, 1904.
39. TARCHETTI e ROSSI. *Sul valore della citodiagnosi.* Clin. med. ital., marzo 1903.
40. TEDESCHI E. *Sopra un caso di setticemia diplococcica.* Rif. med., 1905, n. 8.
41. TSCHISTOWITCH. Berl. Klin. Woch., 1891, n. 34, p. 835.
42. URBINO. *Ricerche ematologiche nelle nefriti.* Riv. crit. di clin. med., 1904, n. 33.
43. WOLF. Berl. Klin. Woch., 1901, n. 35, e 1902, n. 6.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. POZZI, resp.

(48)

Anno XII. Roma, novembre 1905 Vol. XII-M. (fasc. 11).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di clinica medica dell'Università di Roma
diretto dal prof. G. Baccelli

Emorragie meningee spontanee

Studio del prof. **VITTORIO ASCOLI**
incaricato di malattie della nutrizione e primario degli ospedali.

Nell'inverno scorso ho avuto l'opportunità di diagnosticare nel mio reparto (VI padiglione del *Policlinico Umberto I*) un caso di emorragia meningea spontanea con esito in guarigione.

Ho ragioni per sospettare che sfuggano alla osservazione molte di tali emorragie meningee. Infatti, mentre la diagnosi di emorragia meningea si fa molto di raro, a breve scadenza ne ho riscontrati altri due casi nella pratica civile in consulti con colleghi.

La malattia dev'essere molto meno rara che non si pensi, perchè, anche nei casi letali, le difficoltà della tecnica delle autopsie e la incostante abitudine di aprire lo speco vertebrale possono sottrarre all' esame e ad una giusta valutazione molti versamenti di sangue nelle meningi.

Poichè adunque le emorragie sono verosimilmente frequenti e relativamente di raro riconosciute, ritengo prezzo dell'opera di illustrare i tre casi clinici occorsimi.

Scorrendo la letteratura sulle emorragie meningee, si vede ch'esse sono state, a periodi, abbastanza studiate. I primi dati patologici esatti si trovano in Morgagni. Se ne sono occupati in seguito Serres, Andral, Howship, Menière, Baillarger, Prus, Virchow, Grisolle, Lépine, Lanceraux, Huguenin, per non citare che i più autorevoli. Di recente sono state prese in esame da molti autori: Fürbringer, Chauffard, Hahn, Chipault, Widal, Lenhartz, Stadelman, Wagner e Stolper, Braun ed altri che avrò occasione di citare nel corso di questo studio.

È pertanto notevole che le lesioni e i sintomi di quest'affezione si trovino esposti in modo frammentario, vago e talvolta anco errato, nei trattati, e di medicina generale e di malattie nervose, siano pure i più estesi e recenti. Ciò dipende dalle difficoltà intrinseche all'argomento. Ho quindi ritenuto opportuno uno studio d'insieme sulle emorragie non traumatiche delle meningi.

Note anatomo-fisiologiche sulle meningi.

Nei trattati di anatomia le meningi sogliono essere descritte in modo così involuto e con così scarsa considerazione delle applicazioni cliniche che, per intendere a dovere la questione delle emorragie meningee, è assolutamente indispensabile premettere almeno le nozioni fondamentali sulla loro architettura e funzionalità.

In conformità del loro sviluppo embriologico e delle loro disposizioni anatomo-fisiologiche, di meningi conviene ammetterne due sole, la *dura* meninge e la meninge *molle* (*leptomeninge*). Nella leptomeninge si comprendono la *aracnoide* e la *pia madre* di quelli autori che continuano, con Bichat, a distinguere tre meningi.

La divisione in due sole membrane venne instituita da Key e Retzius, cui siamo debitori delle più larghe e precise investigazioni sulle meningi, ed è seguita da parecchi anatomici tedeschi (specie Merkel) e accolta anche da qualche patologo.

Per gli scopi della patologia ho creduto che il comportamento delle meningi vada inteso come segue e com'è schematicamente figurato nella tavola colorata annessa a questa memoria.

La dura, com'è noto, è una membrana fibrosa resistente, vascolarizzata, che s'adatta allo speco cranio-vertebrale. Lo riempie tutto eccetto che nella sua sezione inferiore: ivi forma un sacco chiuso che arriva fino alla seconda vertebra sacrale e di lì si spande a raggi in molteplici legamenti che lo fissano alle ultime vertebre.

La leptomeninge è una membrana composta, di lasso connettivo che, mentre da un lato ricopre il tessuto nervoso insinuandosi in tutte le irrego-

larità della sua superficie e spingendosi nell' interno delle sue cavità, dall'altro lato arriva fino al rivestimento durale dello speco cranio-vertebrale. Risulta d'una parte interna, molto vascolarizzata (la *pia madre* degli autori), la quale intimamente riveste il sistema nervoso, e d'una parte esterna costituita da tessuto areolare suddiviso, da impalcature più o meno dense e regolari, in concamerazioni intercomunicanti (la *aracnoide* degli autori). Mentre il foglietto interno (pia madre) conservando uno spessore pressochè uniforme, s'adatta a tutte le accidentalità cui va incontro il sistema nervoso; l'esterno presenta concamerazioni di vastità e disposizione assai variabili a seconda della grandezza e forma degli spazi che dovunque rimangono tra la superfice della sostanza nervosa e la dura.

Le concamerazioni hanno pareti connettivali più o meno esili, prive di vasi sanguigni e rivestite internamente di epitelio: nel loro interno si contiene il *liquido cefalo-rachidiano* che trascorre normalmente con lentezza e sotto l' influenza di parecchi fattori lungo tutto il tessuto aracnoideo.

La leptomeringe con la faccia esterna del tessuto areolare arriva presso alla dura, ma non la tocca; una tenue fessura intercede, e rappresenta, secondo Bichat aveva insegnato, la vera cavità sierosa cerebro-spinale. La lamina esterna del tessuto aracnoidale è alquanto più spessa che i setti ed è assai resistente. Le due facce della sierosa sono rivestite di endotelio.

La sierosa cerebro-spinale si distingue dalle altre per molteplici particolarità: enumererò soltanto quelle che possono avere importanza clinica.

La pagina parietale (dura madre) è aderente alle ossa del cranio, eccetto che nelle regioni temporo-parietali; è lassamente adesa allo speco vertebrale.

La pagina viscerale, se per la faccia interna riveste intimamente e irrora largamente di sangue l'organo che inviluppa, interpone tra esso e la dura uno strato di ampiezza variabile, di natura, dirò così *spugnosa*, privo di vasi sanguigni, ma abbondantemente inzuppato, anzi più o meno rigonfio, di liquido cefalo-rachidiano.

È il comportamento di questa pagina viscerale, e per sè e per il liquido che racchiude, che deve ancora un po' fermare la nostra attenzione.

Nei solchi che dividono le circonvoluzioni cerebrali la dura madre (seguendo, come sopra è ricordato, la scatola ossea) passa a ponte: la lamina interna della leptomeninge riveste la corteccia: tutta la profondità del solco viene occupata dal tessuto areolare (*rivuli*, *rivi*). Evidentemente assumerà disposizione variabile con la grandezza e l'andamento del solco.

Alle irregolarità ossee della base del cranio, la massa encefalica s'adatta in maniera assai imperfetta: tra le ossa e la sostanza nervosa rimangono dei larghi spazi che sono riempiti da tessuto areolare (*laghi*, *cisterne*).

Nel midollo spinale la disposizione del tessuto areolare è abbastanza

uniforme. L'abbiamo presa a modello nella nostra figura: comprende in concamerazioni eguali e regolarmente disposte tutto lo spazio tra la dura e il midollo. Così, profonda insenatura cilindrica rimane nella parte più bassa del canale vertebrale, dalla seconda vertebra lombare, ove si arresta il midollo spinale, fino alla seconda sacrale, ove arriva il sacco della dura. E il sacco che noi si punge per cavare il liquido cefalo-rachidiano.

La leptomeninge non circonda soltanto la superficie esterna dei centri nervosi, dove più fibrosa e resistente, dove più lassa e più soffice. Essa, nelle sue parti costituenti (tessuto connettivo lasso vascolarizzato e tessuto areolare), penetra ancora, ripiegandosi su se stessa, e esattamente adattandosi a fenditure e forami, nelle cavità cerebrali; prende allora nome di *tela coroidea*.

Una fenditura si trova tra i tubercoli quadrigemini e il corpo calloso, due altre se ne trovano ai lati lungo il corno d'Ammone: sono le *tre fenditure* di Bichat per cui entra la tela coroidea dei due ventricoli laterali e del terzo ventricolo. Al quarto ventricolo la tela coroidea arriva similmente per un forame (di Magendie) centrale e due forami (di Luschka) laterali. La tela coroidea tappezza le pareti dei ventricoli cerebrali, rivestendosi di epitelio (*ependima*) e costituendo quasi come una vasta concamerazione areolare. Un sottilissimo strato della tela si prolunga nel canale midollare.

Penetrando nelle cavità, la leptomeninge viene ad occludere l'orificio: traverso la sua parete si stabiliscono gli scambi tra il liquido contenuto entro le cavità e il liquido delle concamerazioni periferiche: le comunicazioni sono facili in contingenze patologiche.

Il liquido che si trova nelle concamerazioni del tessuto areolare non può ormai più considerarsi come un filtrato sieroso: i più accurati ricercatori recenti lo hanno trovato di caratteri e composizione differenti da tutti i liquidi dell'organismo.

I linfagoghi non ne modificano la quantità nè le proprietà: lo modifica piuttosto l' influenza delle sostanze che stimolano le secrezioni (pilocarpina, ecc.).

Le sostanze che s' iniettano nel sangue non passano normalmente in esso: le sostanze che s' introducono nel tessuto areolare arrivano nelle urine dopo un tempo assai più lungo che se sono iniettate sotto cute o prese per bocca. Il tessuto areolare diventa permeabile quando sia alterato nella sua struttura.

Il liquido cerebro-spinale viene segregato dall' epitelio dei plessi coroidei e dell'ependima ventricolare, e quindi passa in tutti gli spazi areolari della leptomeninge.

Studnicka e Obersteiner avrebbero direttamente osservati fenomeni di secrezione nell'epitelio del plesso coroideo.

L'attività funzionale di tali epiteli risentirebbe in modo squisito le minime variazioni della pressione del sangue e della sua composizione.

Il liquido cerebro-spinale scorre lungo i solchi delle circonvoluzioni, dilaga nelle cavità maggiori; si muove più o meno rapidamente sotto l'influenza delle modificazioni della pressione cerebrale, del circolo, del respiro, della posizione del corpo.

Fra il liquido delle cavità interne dei centri nervosi e il liquido contenuto nel tessuto aracnoideo si ammette scambio continuo e quindi identità di composizione. Come speciali epiteli lo segregano dal sangue, così attraverso l'epitelio delle concamerazioni aracnoidee esso versa nelle guaine linfatiche i prodotti regressivi. In questo perenne scambio tra le cavità cerebro-spinali e gli spazi aracnoidei, traendo dal sangue (mediante gli epiteli) i principi costitutivi fondamentali, immettendo nella linfa delle concamerazioni i prodotti del suo ricambio, il liquido cefalo-rachidiano conserva intatte le sue caratteristiche proprietà.

Per esse e per la sua genesi, può compararsi ad altri *umori* che si trovano nel nostro organismo come l'*umore acqueo,* il liquido *amniotico.*

Ho accennato poc'anzi alle peculiari condizioni in cui viene a trovarsi la vera sierosa cerebro-spinale. Invece di approfondirsi, come le altre, tra due sottili membrane vascolarizzate e rivestite di endotelio, ha una parete non riccamente percorsa da vasi sanguigni (la dura madre) e una parete priva di vasi sanguigni e pervasa da una tenue secrezione. Il che non può non essere senza importanza per l'intensità e la facilità della trasudazione sierosa, e per i meccanismi onde essa si difende dai microrganismi che vi possono arrivare dal sangue o dalle vie linfatiche.

La sierosa non comunica con il liquido cefalo-rachidiano: le esperienze di vari autori sono riuscite negative. È peraltro impossibile che traverso le membrane coperte d'endotelio nelle quali circolano liquidi tanto differenti quanto il plasma sanguigno e il liquido cefalo-rachidiano non si stabiliscano — per quanto tenui — dei processi osmotici. Quando poi la sierosa subisce un'alterazione più o meno profonda, specie un processo flogistico, esso deve anzitutto rompere le barriere provvisorie del tessuto aracnoide e diffondersi ad esso.

Il liquido cefalo-rachidiano, pur non potendosi in nessuna guisa confrontare con un liquido sieroso, viene però in secondo tempo a subire i danni d'ogni processo flogistico delle meningi e a renderli palesi quando venga estratto e sottoposto alle prove adatte.

Uscirei troppo di carreggiata se insistessi su altre particolarità anatomo-fisiologiche o mi facessi a studiare la patologia delle alterazioni del liquido cerebro-spinale e il loro valore semeiologico.

ANATOMIA PATOLOGICA DELLE EMORRAGIE MENINGEE.

Le nozioni qui sopra riunite ci mettono intanto in grado di iniziare lo studio delle emorragie meningee. Per riuscire chiaro le distinguerò in tre sole categorie: *extradurali*, *sottodurali* e *leptomeningee*.

1° Le *extradurali* si trovano tra la dura madre e le ossa. Nel cranio avvengono nella regione temporo-parietale ove corre e si ramifica la meningea media: ivi solo è possibile la divaricazione della dura madre dalla teca cranica (*zone décollable* di Marchant).

Queste emorragie sono per lo più d'origine traumatica (dirette o per contraccolpo). Il trauma per sè o la quantità della massa sanguigna rapidamente effusa possono ledere la dura madre: allora il sangue penetra nella sierosa cerebro-spinale e facilmente anche la oltrepassa per giungere al tessuto areolare della leptomeninge.

Le emorragie extradurali spinali anch'esse da causa traumatica si diffondono facilmente lungo il rachide.

2° Le *sottodurali* avvengono sulla faccia interna della dura madre cioè sulla lamina parietale della sierosa.

Le emorragie sottodurali non sono molto abbondanti e il sangue resta per lo più limitato da membrane di neoformazione; parecchie emorragie circoscritte possono anche sovrapporsi (*ematomi*).

Il sangue può quindi diffondersi nella sierosa o spandervi la sua emoglobina per filtrazione; può passarvi con rapidità se le membrane limitanti non lo trattengono abbastanza.

Comunque dalla sierosa trapassano gli elementi del sangue facilmente nel tessuto areolare.

Queste emorragie furono le più studiate; ma sotto un punto di vista poco adatto a far progredire le nozioni cliniche. Ci si limitò alla genesi anatomica: Cruveilhier, Virchow, Charcot, Vulpian sostenevano che le emorragie si facevano in tessuto vascolare di neoformazione flogistica e parlavano di *pachimeningite emorragica*; altri (Baillarger, Huguenin, ecc.) sostenevano l'emorragia essere il fatto primitivo e le membrane di neoformazione un prodotto secondario. Le opinioni non sono ancora concordi.

3° Le *leptomeningee* derivano da rottura dei vasi che percorrono lo spessore della zona interna (*pia madre*) o da quelli che corrono alla superficie dei centri nervosi; arrivano quindi necessariamente nella zona esterna areolare. Il sangue si coagula *in situ* e forma grumi fibrinosi più o meno numerosi e grossi. Essi si trattengono tra le maglie del connettivo; mentre subiscono le metamorfosi del sangue stravasato, specializzate a causa della natura del liquido che le bagna e che di continuo subisce oscillazioni e rinnovamenti.

Alcuni autori (specie francesi) collocano tra le emorragie meningee quelle in cui il sangue dai ventricoli cerebrali, attraverso le vie di comunicazione con il tessuto areolare esterno, inonda le meningi superficiali. Qui si tratta di grosse emorragie che avvengono nella sostanza cerebrale nervosa, che si versano nei ventricoli e di lì consecutivamente trasmigrano entro il sacco meningeo. Queste emorragie per la origine e per la vastità loro presentansi con sintomi assai differenti da quelle che avvengono primitivamente sulle meningi. Trattarne insieme, se può valere ad accrescere la casuistica personale in una monografia, adduce di certo più ingombro che vantaggi alla retta cognizione dell'argomento. Di esse non mi occuperò che per metterne in rilievo i caratteri differenziali.

Le vere emorragie della *leptomeninge* arrivano sempre e largamente nella zona areolare, cioè nel liquido cefalo-rachidiano. Il sangue può contenersi tra le lasse maglie connettivali e quindi a poco a poco diffondersi negli spazi intercomunicanti dell'intero asse, oppure può spandersi prontamente in tutta la massa del liquido cerebro-spinale: ciò dipenderà dal modo onde l'emorragia s'è prodotta e dalla sede e abbondanza di essa.

Se l'infrazione vascolare è stata larga o piccola; se il versamento del sangue è durato più o meno a lungo; se nella zona colpita gli spazi linfatici areolari erano stretti o larghi e più o meno rapidamente percorsi dal liquido cefalo-rachidiano: da queste circostanze dipenderà il comportamento del sangue fuoriuscito.

A seconda della quantità e della sede del sangue effuso variano i danni sul sistema nervoso, e per conseguenza varia la sintomatologia.

L'emorragia sopradurale è relativamente scarsa per le aderenze della dura madre e per la pressione cerebrale. L'emorragia (ematoma) sottodurale è limitata da membranelle sottili, ma resistenti, che ne impediscono la sua diffusione, e comprime sulle circonvoluzioni. In ambo i casi, salvo che dipenda da trauma, l'emorragia ha sede nella regione fronto-parietale: la corteccia ne resta compressa, schiacciata, in una zona più o meno estesa.

I fenomeni immediati derivano dall'aumento di pressione, ma presto prendono il predominio quelli della lesa funzione nella zona colpita. In corrispondenza con la quantità del sangue effuso e con la rapidità del suo riassorbimento, si svolgerà la fenomenologia. Nel caso dell'ematoma sottodurale la pressione può farsi direttamente risentire sulla molle meninge (che può reagire con produzione di elementi cellulari) e in essa può versare più o meno abbondantemente sostanza colorante e globuli rossi addirittura.

Con che si svolgono fenomeni più vivi di irritazione meningea e si palesano con l'esame del liquido cefalo-rachidiano segni più evidenti per guidare alla diagnosi.

Le emorragie leptomeningee possono venire in qualunque regione dell'encefalo, ma prediligono la base.

Nelle regioni corticali per la speciale disposizione del tessuto areolare che ha larghe maglie nella circonvoluzione della profondità e maglie fitte alla superficie, il sangue versato si espande poco sulla corteccia, ma si circoscrive *in situ*, per diffondersi nelle circonvoluzioni scendendo per i rivoli alle lacune e alle cisterne della base e arrivare più o meno presto e modificato nel sacco lombare.

Un largo e rapido passaggio del sangue dalle circonvoluzioni alla base del cervello è impossibile, come ha dimostrato Marie. Infatti la porzione amigdalica del cervelletto, quando aumenti la pressione nella zona soprastante, s'immette nel forame occipitale e lo occlude, strozzando quasi del tutto la circolazione del liquido cerebro-spinale.

La difficoltà di comunicazione impedisce il progressivo versarsi del sangue. A principio si hanno i fenomeni dell'aumento di pressione cerebrale, non però intensi; seguono ad un tempo fenomeni della lesa funzione della zona colpita, ma meno compressa che nell'ematoma, e dell'irritazione meningea pervasa dal sangue stravasato.

La proporzione con cui s'intrecciano fenomeni cerebrali e meningei sarà varia.

Se l'emorragia avviene alla base, il sangue può versarsi abbondantemente nelle cisterne del liquido cefalo-rachidiano e passare per le loro larghe comunicazioni nel cavo areolare della spina, effluendo liberamente e abbondantemente per quanto la grandezza del vaso e la coagulabilità del sangue consentono.

A frenare lo stravaso, non interviene alcun impedimento locale, ma soltanto l'accrescersi della pressione nei centri nervosi.

Essa è tale forza però che si oppone perchè in definitiva ogni emorragia resti sempre relativamente piccola; il sacco aracnoidale *riempie* lo spazio tra la polpa nervosa e la scatola ossea.

Da ciò ne viene che (e per la non abbondante massa di sangue fuoriuscita e per la sua libera effusione in basso e per la maggiore consistenza della sostanza bianca, ch'è alla superficie) i fenomeni di lesione dei centri siano poco evidenti e dominino il quadro quelli del versamento emorragico nello speco cranio-vertebrale. Non mancano però sintomi passeggieri di compressione bulbare e specialmente di irritazione dei singoli tronchi nervosi circondati o premuti da coaguli.

Le recenti osservazioni cliniche e anatomo-patologiche mostrano che, tra le emorragie meningee spontanee, le leptomeningee sono molto più frequenti che le sotto-durali: il contrario cioè di quanto finora si riteneva.

Del resto bisogna riconoscere che queste limitazioni delle emorragie a

seconda dell'origine non sono assolute; in casi di traumatismi possono rompersi ad un tempo vasi di strati e zone differenti, essere lese le membrane cerebro-spinali stesse. Analoghe combinazioni si verificano se si rompe un vaso piuttosto cospicuo.

Ma se vogliamo farci idee possibilmente esatte dobbiamo dedurle dalla osservazione dei casi clinici più semplici. Ed essi noi prenderemo a base del nostro studio.

Dalle premesse anatomiche si desume che le emorragie meningee altereranno in varia guisa il liquido cerebro-spinale che abbiamo imparato con sì larghi benefici ad usufruire per scopi clinici.

Le extradurali vi pervengono di rado; soltanto quando sia o più o meno alterata la dura meninge.

Le sottodurali (ematomi), per la loro stessa costituzione anatomo-patologica, hanno poca tendenza a diffondersi: possono spandere globuli e sostanza colorante nella sierosa cerebro-spinale, con la quale sono in rapporto; arrivano talvolta finalmente, o alterandola e traversandola o filtrando l'emoglobina attraverso di essa, ad alterare il liquido rachidiano.

Le leptomeningee evidentemente compaiono sempre nel liquido estratto con la puntura lombare. Il liquido cefalo-rachidiano nelle diverse congiunture, in cui i globuli rossi vi arrivano, può essere più o meno adatto a conservarli. Gli studi di Bard prima, di Froin poi sul potere emolitico provano questa sua differente azione. Il tessuto areolare (sottoaracnoideo) può differentemente reagire al versamento emorragico, dando luogo a speciali formole citologiche.

Vedremo in seguito come venga utilizzato l'esame del liquido cefalo-rachidiano per stabilire e precisare la diagnosi.

(*Continua*).

II.

OSPEDALE CIVILE DI CESENA

Sulla diagnosi differenziale fra essudati e trasudati mediante la prova dell' acido acetico diluitissimo

Natura delle sostanze che precipitano con questa prova chimica e valore clinico della medesima

pel dottor FABIO RIVALTA, Primario.

(*Continuazione e fine; vedi fascicolo n.* 10).

La mia reazione in confronto cogli altri metodi. — La semplicità e la sicurezza della mia reazione è confermata oramai dall'unanime consenso e dall'uso generale e non v'ha metodo per quanto semplice che la uguagli, potendo con essa qualunque medico formulare con certezza la propria diagnosi al letto del malato in un tempo non superiore ad un minuto, con una sola goccia di liquido patologico e col solo sussidio di una siringa di Pravaz e di un bicchiere d'acqua comune con entro 2 gocce d'acido acetico glaciale, o, se in campagna, anche con 10 o 20 gocce di buon aceto bianco.

Tuttavia, come è dovere, io accennerò rapidamente anche a tutti gli altri metodi usati per differenziare gli essudati dai trasudati, specialmente soffermandomi su alcuni nuovi e veramente ingegnosi proposti in questi ultimi anni, ma che però richiedono sempre molto tempo, e pei quali tutti valgono le auree parole che io prendo a prestito dallo stesso prof. Zeri a pag. 439 del suo lavoro, cioè: « che essi non potranno mai per le difficoltà inerenti alla tecnica e per la necessità di un laboratorio entrare nella pratica ordinaria del medico, scopo questo che devono prefiggersi tutte le ricerche che si propongono di sciogliere un problema di diagnostica ».

Chi avesse vaghezza di possedere nozioni più diffuse su questi vari metodi rimando alla lettura dei lavori di Dominici e Gori, di Zeri, di Santini e Romani, di Memmi, e specialmente di quest'ultimo, anche perchè più recente.

Peso specifico. — Dei vari metodi questo ha gran valore pratico per la sua semplicità ed attendibilità, sapendosi che liquidi patologici con P. S. non superiore a 1015 debbonsi ritenere come trasudati e quelli superiori a 1018 come essudati. Bisogna poi tener calcolo, per non cadere in errore, che essudati esposti a ripetuti svuotamenti talora vanno soggetti ad abbassamento della loro densità e che inoltre, come il Devoto ha ben messo in rilievo, in individui oligoemici e

mal nutriti il P. S. degli essudati può esser talora basso, nonostante la loro natura indubbiamente infiammatoria.

Devesi anche avere in mente che ad un essudato può aggiungersi e sostituirsi un trasudato (peritonite tubercolare e compressione sulla porta per aderenze cicatriziali, ecc.) o inversamente un trasudato farsi infiammatorio (cirrosi epatica e successiva peritonite tubercolare, ecc.). In questi casi si avranno anche le relative oscillazioni nelle cifre del peso specifico.

Coagulabilità, cioè formazione più o meno rapida di un coagulo di fibrina dovuto a trasformazione del fibrinogeno per mezzo del fermento coagulante. È questo un criterio differenziale molto importante e da doversi tenere in calcolo, giacchè gli essudati quasi sempre coagulano spontaneamente e più o meno abbondantemente subito dopo l'estrazione o al più in 24 ore, mentre i trasudati o non coagulano o lasciano depositare piccolissimi fiocchi di fibrina.

Questo segno ha un valore però solo approssimativo, giacchè talvolta è stata trovata mancanza o scarsa formazione di coagulo in essudati, oppure abbondante coagulazione di liquidi prettamente trasudati, come anche a me è accaduto di notare. Inoltre il fenomeno della coagulazione non si può talvolta ben valutare nella sua intensità anche pei diversi aspetti che esso assume.

Nonostante tuttociò, anche questa prova merita di essere eseguita ed è molto utile.

Proprietà tossiche e globulicide. — Il Castellino potè dimostrare e Dominici e Gori confermarono poi, che la sostanza che promuove la coagulazione dei liquidi patologici è una nucleina a cui sarebbero dovute eziandio le proprietà tossiche e globulicide che essi possiedono e che naturalmente sarebbero molto più spiccate negli essudati che nei trasudati.

La discrepanza che avvi fra chimici sulla natura di certi proteici per cui, ciò che prima ritenevasi nuclealbumina oggi si ha propensione ad ammettere essere globuline fosforate o no, non invalida punto i bei contributi recati da Castellino sopratutto nel campo della biologia degli essudati e trasudati, contributi che in un avvenire non lontano, per chi voglia o sappia intuirne l'importanza, sono destinati a recare nuova luce nel campo della patologia generale e della terapia, o in altri termini sono destinati a promuovere nuove ricerche sul significato fisiologico e patologico delle diverse globuline, oggi così oscuro, e sull'azione dei fermenti e dei corpi immunizzanti, che tanto stretti rapporti devono avere colle globuline.

Citodiagnosi, potere agglutinante, esame batteriologico. — La citoscopia costituirà un metodo prezioso per differenziare i liquidi patologici suddetti quando almeno si sarà trovata quella formula citodiagnostica definitiva che oggi non ancora si possiede, specialmente poi per quanto riguarda i liquidi peritoneali.

La ricerca delle reazioni agglutinanti caratteristiche di singoli microrganismi può essa pure servire in casi dubbi e quando si sospetti l'esistenza di determinate infezioni a far diagnosi di essudato, giacchè i comuni trasudati non avrebbero potere agglutinante.

Anche l'esame bacteriologico, come il precedente esame, è di grande valore

quando il risultato è positivo. A tale uopo possiamo servirci dell'esame bacterioscopico coi comuni mezzi di colorazione o per mezzo di culture o usando le inoculazioni negli animali recettivi.

Le difficoltà tecniche, il molto tempo che spesso occorre in queste ricerche e alcuni altri inconvenienti limitano il valore pratico di tali metodi da adottarsi solo in casi rari e controversi, ma non nella pratica ordinaria del medico e perfino in quella dei grandi ospedali forniti di laboratorio, ove per il gran numero di malati e per le numerose questioni diagnostiche che ogni giorno si accumulano si ha bisogno di ricerche rapide atte a sciogliere al più presto il problema diagnostico

Quantità e qualità degli albuminoidi. — Possedendo gli essudati un contenuto di sostanze proteiche più elevato dei trasudati, il loro dosaggio da lungo tempo è stato adibito per la diagnosi differenziale di questi liquidi. Non esistono però sempre fra i due liquidi limiti netti, essendovi molte forme di passaggio; tuttavia, secondo Reuss, per gli essudati della pleura, peritoneo e cute il minimo della percentuale degli albuminoidi supererebbe la cifra di 4 per cento, mentre pei trasudati sarebbe inferiore relativamente a 2. 5, a 2, a 1. 5 per cento.

Siccome pare dimostrato che esista un intimo rapporto fra peso specifico e quantità degli albuminoidi, non potendosi la differenza di densità altrimenti attribuire ai sali, perchè questi ultimi si trovano in quantità abbastanza costante, non mostrano tanto negli essudati che nei trasudati differenze quantitative notevoli, ed in entrambe si equilibrano col contenuto in sali del sangue e talora possono anche superarlo (Wesener, Schmidt, Runeberg, Senator), così le oscillazioni del P. S. devono naturalmente essere in stretto rapporto colle oscillazioni nella percentuale delle sostanze albuminoidi.

Per questo motivo Reuss propose di determinare la percentuale di albumina in questi liquidi, deducendola dal prodotto delle due ultime cifre del P. S. per 3/8, e togliendo 2. 8. Questa formula, secondo Wassily Lunin darebbe però solo valori approssimativi. Bisogna infatti tener calcolo di alcuni coefficenti che possono sottoporre ad oscillazioni la quantità degli albuminoidi, cioè lo stato di nutrizione, le differenze di pressione sanguigna, rapporti di riassorbimento e pressione, ecc., e a questo riguardo non posso ommettere di accennare a due osservazioni importanti che possono spiegarci le cause delle oscillazioni quantitative degli albuminoidi: l'una è del Riva, il quale ammette che l'aumento di albumina durante una pleurite dipenda in gran parte dall'assorbimento dell'essudato ed abbia un significato prognostico favorevole, l'altra di Gauthier, il quale asserisce che la fibrina nel liquido pleurico aumenta quando lo stato del malato migliora. Atteso il rapporto che esiste fra albuminoidi e P. S., si comprende quanto giustamente Neuenkirchen affermi che in genere il decadere del P. S. accenni ad un peggioramento dello stato generale del malato e sia di cattivo significato prognostico.

Il metodo classico di dosaggio degli albuminoidi a scopo di diagnosi differenziale fra essudati e trasudati è quello per pesata di Scherer, metodo esatto, ma che richiede molto tempo e precisione ed un laboratorio.

In quanto alla *qualità degli albuminoidi* accennerò agli studi di Hoffmann sulla quantità delle sieroalbumine e sieroglobuline nei liquidi patologici e sul valore prognostico attribuito all'aumento della globulina, e ricorderò il lavoro così interessante e memorabile di Mya e Viglezio sulle ricerche quantitative delle sostanze albuminoidi del siero dei trasudati ed essudati e del siero sanguigno in varie malattie. Le conclusioni di questo lavoro hanno grande attinenza col mio studio e avvalorano l'identificazione da me fatta della sostanza proteica che precipita colla mia prova negli essudati, appunto perchè le globuline del sangue sono più diffusibili attraverso ad una membrana infiammata. Infatti, gli AA. stabilirono che negli essudati aumenta la globulina a scapito della serina, mentre nei trasudati, per l'aumentata pressione vascolare, la serina, che è più diffusibile, è maggiore della globulina. Inoltre il rapporto delle sostanze albuminose del siero sanguigno viene profondamente modificato dalle malattie, con aumento della globulina a scapito della serina. Vi sarebbero poi anche differenze notevoli nel rapporto fra le due specie di proteici a seconda della sierosa interessata. Queste sono le conclusioni principali del lavoro di Mya e Viglezio, a cui piacemi di aggiungere le importanti affermazioni di Castellino e di Dominici e Gori, cioè che il potere tossico e globulicida riscontrato nei liquidi patologici coincide spesso con il grado di loro densità, con la quantità totale degli albuminoidi, ma sopratutto con la quantità di globulina che essi contengono.

In quanto poi al dosaggio della globulina è inutile aggiungere che esso non costituisce un metodo di pratica attuazione.

Quantità di azoto. — Fornaca e Sansoni col dosaggio dell'azoto stabilirono un nuovo criterio differenziale fra essudati e trasudati. Essi determinarono il contenuto di azoto col metodo di Kijeldahl, e così poterono stabilire che l'azoto totale degli essudati supererebbe il 0. 7 per cento, mentre quello dei trasudati si troverebbe al disotto del 0. 5 per cento. Le cifre intermedie si troverebbero nei versamenti da vizî di cuore o da tumori, infatti, trattandosi di tumori, anche colla mia prova si può avere una debole reazione acetica oppure l'assenza di questa.

Crioscopia. — La crioscopia degli essudati e trasudati, come Ceconi e Micheli, Pace, Memmi dimostrarono, non serve minimamente a differenziare questi liquidi.

Glucosio, Acetone. Sostanze estrattive. Residuo solido. — Per la presenza di queste sostanze non abbiamo ancora risultati abbastanza sicuri, nè osservazioni sufficienti da poter costituire caratteri differenziali sicuri fra essudati e trasudati, e d'altra parte i metodi di ricerca non sono troppo pratici. Lo stesso dicasi per la ricerca del residuo solido, che, secondo Frerichs sarebbe minore nei trasudati che negli essudati.

Sostanze urofane. — Sono così chiamate quelle sostanze medicinali che introdotte per una via qualunque nell'organismo sono constatate nelle urine mercè reazioni chimiche. La ricerca di queste sostanze fu applicata anche ai trasudati ed essudati e parve dapprima a Rosenbach che i preparati iodici e salicilici si rivelassero nei trasudati e non negli essudati. Altri continuarono questi studi

con alterna vicenda, fra cui Pohl, Leuch, Feldmann, Weintraud, Cecchini, Berger, il quale ultimo aggiunse anche la ricerca dell'antipirina, Ceraulo che esperimentò col bleu di metilene, e recentemente Memmi, il quale nel suo lavoro molto importante potè colla massima evidenza constatare ciò che per il primo Devoto affermò nel 1891, vale a dire, che il iodio negli essudati non si rende svelabile con i suoi reattivi in causa del loro alto contenuto in albumina, essendone prova il fatto che, dealbuminizzando questi liquidi, la reazione iodica si appalesa come nei trasudati.

Perciò il Memmi, constatando contrariamente a Rosenbach, Pohl, Berger e in accordo con Leuch, Feldmann, Weintraud, Cecchini, Ceraulo, che alcune sostanze cosidette urofane passano indifferentemente tanto nei trasudati che negli essudati, ritiene che nessun valore sia da attribuire a queste sostanze come mezzo di diagnosi differenziale fra essudati e trasudati.

Lipasi. — Lo Zeri poco tempo fa provò molto ingegnosamente ad applicare allo studio di questo problema la ricerca di un nuovo fermento lipolitico trovato da poco per primo da Hanriot nel siero e plasma del sangue, cioè la lipasi, capace di scindere un grasso neutro, la monobutirrina, nei suoi due componenti, l'acido butirrico e la glicerina. Secondo lo Zeri la capacità di scindere la monobutirrina in acido grasso e glicerina, ossia la quantità della lipasi è assai maggiore negli essudati che nei trasudati, inoltre, usando questo metodo a scopo di diagnosi differenziale, si avrebbe l'importante risultato che i valori minimi degli essudati e quelli massimi dei trasudati restano sempre molto discosti fra loro, tanto che le cifre degli essudati sopravanzano al minimo di circa tre volte quelle dei trasudati. Nella ricerca invece col peso specifico, col dosaggio delle sostenze proteiche, dell'azoto può aversi un limite in cui i valori minimi degli essudati e quelli massimi dei trasudati vengono a toccarsi e talvolta anche a sopravanzare l'uno sull'altro.

Qui sta tutta l'importanza grande e il vero valore del nuovo metodo escogitato dallo Zeri, destinato ad avere larga applicazione scientifica.

Fra le varie ipotesi sull'origine della lipasi, parmi forse più giusta quella che ammette la sua provenienza dal plasma sanguigno, e, secondo me, per quanto poco possa valere il mio giudizio, pure per analogia coi bei risultati che si ottengono colla mia reazione, sembrami che si possa seriamente pensare che la lipasi sia strettamente collegata colle globuline.

Il Memmi, che ha ricercato la lipasi negli essudati e trasudati ha perfettamente confermato le ricerche dello Zeri, cioè che nei trasudati o manca o è presente in modica quantità, mentre negli essudati si ebbe sempre presenza di lipasi ora in quantità cospicua, ora in quantità modica, ma sempre però superiore a quella ottenuta in alcuni trasudati.

Autolisi. Eteroemolisi. — Galdi, nel febbraio scorso, ha pubblicato un lavoro notevole relativo all'autolisi degli essudati e dei trasudati, da cui emerge che l'autolisi è maggiore negli essudati che nei trasudati, e fra i primi essa è più cospicua nelle forme tubercolari che nelle forme neoplastiche.

Santini e Romani, prendendo le mosse da alcune osservazioni di Camus e

Paquiez, di Strauss e Wolf, di Julliard, hanno per i primi pubblicato di recente il risultato di alcune loro molto importanti ricerche sistematiche comparative fra il potere agglutinante ed emolitico degli essudati e trasudati e da cui risulta che il potere iso ed autoagglutinante dei sieri patologici non ha alcun valore per una diagnosi differenziale fra essudati e trasudati, che gli essudati e trasudati non esplicano mai potere emolitico, che il potere eteroemolitico è costantemente presente negli essudati, mentre manca nei trasudati; in altri termini le emolisine passano dal sangue negli essudati, non passano nei trasudati.

Avremmo dunque dal bel lavoro degli AA. un nuovo carattere importantissimo di gran valore diagnostico differenziale fra essudati e trasudati e che merita la maggiore considerazione, quantunque anche questa ricerca non sia troppo pratica pure per il tempo che richiede.

Per quanto poi riguarda la denominazione usata da questi AA. per qualificare la mia prova rimando il lettore alla nota a pagina 450 del fascicolo precedente.

Prima di passare alle conclusioni del mio lavoro sento l'obbligo di porgere i miei più vivi ringraziamenti al signor dottor Luigi Santi, direttore della nostra farmacia dell'ospedale, pel vivo interesse dimostrato al mio lavoro e per l'aiuto del suo valido consiglio fornitomi più volte nel controllare le mie esperienze di chimica.

CONCLUSIONI.

1. *La prova chimica dell'acido acetico diluitissimo da me proposta per differenziare gli essudati dai trasudati ha grandissimo valore clinico per la sua sicurezza quasi assoluta e per la sua estrema semplicità, potendosi colla medesima, a differenza di tutti gli altri metodi di indagine, con una sola goccia di liquido patologico, in un solo minuto, formulare esattamente la propria diagnosi differenziale.*

2. La reazione data dagli essudati in presenza di acido acetico diluitissimo è dovuta al precipitare di due globuline del sangue, la globulina vera o euglobulina (paraglobulina) e la pseudoglobulina, quest'ultima contenente fosforo e con proprietà affatto differenti dalle nuclealbumine.

3. La stessa reazione si verifica pure nel siero di sangue normale, nel plasma e nel siero di plasma.

4. I trasudati non dànno la reazione in presenza di acido acetico diluitissimo pel loro minor contenuto in globuline; tuttavia qualche rara volta nei veri trasudati può aversi con questo metodo un lievissimo inalbamento appena visibile, però non mai da paragonarsi al distinto intorbidamento lattescente che caratterizza assolutamente gli essudati veri dai trasudati.

5. Talvolta nel liquido ascitico da cirrosi epatica dopo ripetute paracentesi può insorgere alla suddetta prova un lieve inalbamento mentre le prime volte la reazione acetica era del tutto negativa. Così pure in seguito a reiterate estrazioni di essudati pleurici o peritoneali, negli ultimi stadi, quantunque molto di rado, la reazione può attenuarsi di molto. Si tenga anche a mente la possibilità che ad un trasudato si associ un essudato o viceversa.

6. Nei versamenti da tumori maligni, essudati o trasudati a seconda che prodotti per irritazione o compressione, la reazione acetica può mancare, o, se esiste, si ha generalmente una reazione acetica debole e che può, nelle ultime fasi della malattia, scomparire per idroemia.

7. Tracce di sangue, anche non troppo piccole e perfino da dare un aspetto roseo o rossastro al liquido trasudato non influiscono sulla prova acetica, poichè in questo caso la medesima manca ugualmente del tutto o solo qualche volta può dare l'inalbamento descritto. Così pure in un essudato di colorito roseo per presenza di sangue si ha, è vero, la reazione acetica, però non per questo si deve dubitare di esser caduti in errore pensando di trovarsi dinnanzi ad un trasudato che dia invece la reazione per la presenza di sangue, poichè questo, in non troppa quantità, non modifica la prova chimica.

8. Prescindendo dai soliti trasudati ed essudati pleurici, pericardici, peritoneali e dai trasudati cutanei, degli altri liquidi esaminati in vita non dettero la mia prova acetica: il liquido di idrope della cistifellea, il liquido amniotico normale e dell'idrammios, il liquido di cisti paraovariche del legamento largo, il liquido di cisti da echinococco (non suppurate o senza emorragie) e di idronefrosi (non suppurate), il liquido cefalorachideo normale e patologico (meningocele, meningite tubercolare, probabilmente anche l'idrocefalo acuto e cronico) ed infine il liquido dell'idrocele essenziale del testicolo negli adulti e nei vecchi, ove però può anche aversi una reazione acetica debole.

Invece la mia prova acetica fu positiva nell'idrocele della vaginale del testicolo dei bambini, nel liquido della vaginale del testicolo e peritoneale in caso di ernia strozzata, nelle cisti sierose del funicolo spermatico e sopratutto nelle cisti ovariche, ove la reazione è sempre spiccatissima e d'aspetto lattescente.

9. Qualunque applicazione della mia prova chimica sui liquidi cadaverici non ha valore per le molteplici cause per cui questi liquidi possono dopo la morte alterarsi.

Aprile, 1905.

BIBLIOGRAFIA.

Baccarani. Riforma Med., 1901, n. 104.

Berger. Riv. crit. di Clin. medica, 1903, numeri 35-58.

Bianchi. Traduz. 2ª del Trattato di semeiotica di Eichhorst.

Boriani. Corriere sanit., 1901, p. 270.

Bunge. Lehrbuch der phys. Chemie, 1894, pag. 233.

Burckhardt. *Saly Wallerstein*, loc. cit., pag. 6.

Calvo A. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 51, H. 5, 6, 1904.

Castellino. Archiv. ital. di Med., 1894.

Id. Morgagni, 1893-94-95.

Cecchini. Rivista gen. ital. di Clin. medica, 1891.

Ceconi e Micheli. Rif. Med., 1901, Vol. III, p. 484.

Ceraulo. Gazz. Osp., 1904, n. 28.

Chiadini M. La Clin. med. ital., 1905.

Cohnheim O. *Chemie d. Eiweisskörper*, pagina 152. Braunschweig, 1900.

Concetti. Congrès intern. de Paris, 1900.

Devoto. Archiv. ital. di Clin. med., 1891. Centralbl. f. kl. Med., n. 7, 1891. Aggiunte alla traduz. di Seitz. Milano, Vallardi. Riforma med., 1898.

De Giovanni. Gazz. Med. Lomb., 1875.

Dominici e Gori. Arch. ital. di Clin. med., 1895.

Fano. Sperimentale, 1892.

Feldmann. Citato da Memmi a pag. 143.

Franchini Filippo. Citato in questo lavoro.

Fréderico L. Arch. de Biol., I, 457, 1880.

Frerichs. Citato da Zeri a pag. 437.

Fürbringer. Berlin. klin. Woch., 1878, 7.

Galdi. La Clin. med. ital., pag. 65, 1905.

Galvagni e Bassi. *Tratt. Ital. di Pat. e Terap. Malatt. del peritoneo.* Milano, Vallardi.

GAUTIER. Cours de Chimie. Paris, 1892.
GROCCO. Gazz. med. lombar., 5, 1884. Riv. gen. ital. di Clin. Med., n. 12-13, an. III, 1891.
HAMMARSTEN. Lehrb. d. phys. Chemie, 1891. Pfluger's Archiv. für die ges. Physiol., Bd. XVII, pag. 413, Bd. XVIII, p. 38, 1880. Zeitschr. f. phys. Chem. 8, 467, 1884.
HANRIOT. Arch. de Physiol., 1898. Soc. de Biol., 1902, pag. 183, 655.
HILGER. Maly's Jahresbericht f. Thierchemie, 1871, pag. 15.
HOFFMANN. Virchow's Arch., 1879. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1889.
HOFMEISTER. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 4, 1880, S. 253.
HÜPPERT in NEUBAUER und VOGEL. Analyse des Harns. 9ª Aufl., 1890, p. 277.
JARDINI. Riforma Med., 1902, Vol. IV.
JOLLES. Zeitschr. f. phys. Chemie, 25, 1898, S. 236.
LEUBE. Sitzungber. d. phys. med. Societät zu Erlangen. Lief. 10, 1878.
LEUCH. Centralbl. f. klin. Med., n. 46, 1890.
LIPARI. Il Morgagni, 1895.
MALFATTI. Züelzer's Centralbl., Bd. III.
MARAGLIANO. Gazz. Osp., 1897, n. 154.
MARCUS E. Zeitschr. f. phys. Chemie, 1899.
MATSUMOTO. Deutsch. Arch. f. klin. Med., 75 Bd., p. 398, 1902.
MEMMI G. La Clin. Med. Ital., 1905, n. 3.
MORITZ. In. Diss. München, 1886.
MÖRNER K. A. H. Skandinav. Arch. f. Phys., 6, 1895, p. 332.
MOSCATELLI. Citato da ZERI a pag. 437.
MÜLLER FR. Mitteil. a. d. med. Klinik zu Würzburg, I, 1885, p. 259.
MUNK und ROSENSTEIN. Virchow's Archiv, Bd. 123, 1891.
MYA e GRAZIADEI. Atti Accad. med., Torino, 1888.
MYA e VIGLEZIO. Riv. Clin. di Bologna, 1888.
NOORDEN von. Berlin. klin. Monatschr., 1886, n. 15.
NEUMEISTER. Lehrbuch der phys. Chemie. Jena, 1897.
NEUENKIRCHEN. Inaug. Diss. Dorpat, 1888.
OBERMAYER F. Centralbl. f. klin. Med., 1892, n. 1.
OSTWALD. Hofmeister's Beiträge. 4, 8, 1904.
OTT. AD. Kongr. f. inn. Med., 1895.
PACE. Napoli, 1903.
PATEIN et MICHEL. Sem. Méd., 1904, pagina 180. Vedi anche altri autori nel Zentralbl. f. inn. Med., p. 386, 1905.
PATELLA. Congr. di Med. int. di Pisa, 1901. Policlinico, 1902. Siena, Nuova Tipogr., 1903.
PAYKULL. Jahresber. di Maly, 1892, pag. 558. Berlin. klin. Woch., 1897, pag. 711.
PICHLER u. VOGT. Centralbl. f. klin. Med., 1894, n. 17.
PIK E. P. *Saly Wallerstein*, loc. cit, pag. 9.
POSNER. Virchow's Arch., Bd. 104, p. 497.
PRIMAVERA. Manuale di Chimica e Microscopia, 1888, II parte, pag. 330-332, 336, 339, 357. Napoli, Jovene.
REALE. Rif. Med., 1897, II. n. 71.
REISSNER. Virchow's Arch., Bd. 24, 1862.
REUSS. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 28.
REYE. In. Diss. Strassburg, 1898.
RIBOULOT. Citato da WESENER a pag. 43 (Essudati e Trasudati).
RIVA. Tratt. Ital. di Pat. e Ter. Malattie della pleura. Milano, Vallardi.
RIVALTA F. Riforma Med., aprile 1895. Riv. crit. di Clin. Med., 1903, pag. 655. Congresso di Med. int., 1903. Policlinico, Sez. prat., 1904, n. 4.
ROSENBACH. Berl. klin. Woch., 1890, n. 36. Münch. Med. Woch., 1901, n. 14. Centrbl. f. kl. Med., n. 49, 1890.
ROSENBACH u. POHL. Berl. klin. Woch., 1890, n. 36.
RUNEBERG. Berlin. klin. Woch., 1897, p. 711. Deutsch. Arch. f. kl. Med., Bd. 34, 35.
SAHLI. Citato nel lavoro.
SALY WALLERSTEIN. Inaug. Diss. Strassburg. in E., 1902.
SANSONI e FORNACA. Riforma Med., 1894, III, p. 147.
SANTINI e ROMANI. Il Policlinico, Sez. Med., gennaio 1905.
SARZIN. Inaug. Diss. Berlin, 1894.
SCHMIDT. Citato da WESENER, loc cit., pagina 42.
SCHREIBER. Arch. f. experim. Path., 1885-86.
SCHUPFER F. Citato nel lavoro.
SENATOR. Citato da WESENER, loc. cit, pagina 42.
SILVA. *Essudati e trasudati*. Bollett. delle Cliniche, anno XX, n. 4, pag. 164.
SIMONELLI. Nuova Riv. clin. terap., 1901.
SPIRO e HAAKE, SALY WALLERSTEIN, loc. cit., pag. 8.
STAEHELIN. Münch. med. Woch., 1902, pagina 1414.
UMBER. Münch. med. Woch., 1902, pag. 1169.
WASSILY LUNIN. Abhandl. a. d. Med. Klin. z. Dorpat, 1893.
WEINTRAUD. Berl. klin. Woch., n. 41, 1891.
WERNER. Deutsch. med. Woch., n. 46, 1883.
WESENER. Lehrb. der chem. Untersuchungsmethoden für Diagnostik. 1890, Berlin.
ZERI. Il Policlinico, 1902, 14 giugno. Il Policlinico, Sez. Med., 1903, pag. 433.

III.

LABORATORIO DI ISTOLOGIA E FISIOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. MAGINI.

Sulla presenza e distribuzione del grasso nei diversi elementi cellulari del pancreas

per il dott. SAMUELE SERENI, assistente.

La conoscenza esatta della quantità di grasso esistente nelle diverse cellule dei vari tessuti ed organi dell'uomo e degli altri animali in condizioni fisiologiche e quella della sua distribuzione e delle sue variazioni nei differenti stati funzionali dei suddetti elementi, ha una grandissima importanza non soltanto per la istologia normale ma anche per la patologica. È ovvio infatti che è soltanto quando avremo determinato in modo preciso quale è questa ripartizione, che potremo decidere se in un determinato caso siamo o no in presenza di un fenomeno patologico, che potremo cioè stabilire se si ha a che fare con una infiltrazione o con una degenerazione grassa, oppure no. A tale scopo in questi ultimi anni si sono moltiplicate le ricerche e con l'aiuto degli antichi metodi di esame in gran parte modificati e perfezionati e con quello dei nuovi reattivi specifici delle sostanze grasse trovati di recente, si è potuto riscontrare che la presenza delle granulazioni e delle gocciole adipose nell'organismo animale in condizioni normali è molto più diffusa di quanto si credeva fino a poco tempo fa.

Per conseguenza molti reperti che prima si consideravano come patologici, ora invece non si debbono più ritenere come tali, e l'esistenza normale e costante del grasso in parecchie glandole ed organi che per il passato se ne ritenevano privi (glandole della base della lingua, dello stomaco, di Brunner, lacrimale, sottomascellare, corpo di Wolf, rene, capsula soprarenale, testicolo) è oramai indiscutibile.

Le nostre cognizioni sulla presenza del grasso negli elementi cellulari del pancreas risalgono anche esse soltanto ad un'epoca molto recente. Come è noto, i primi osservatori (A. Kölliker, Leydig, Henle, Giannuzzi, Langerhans, Frey e più tardi W. Krause nel 1876, e v. Thanoffer nel 1885) (1) che studiarono questa glandola, avendo constatato che le grosse granulazioni che si riscontrano nella zona apicale delle sue cellule acinose hanno un indice di rifrazione molto elevato e che con l'acido osmico assumono una tinta bruno-scura, le considerarono come goccioline di grasso. Ma prima Heidenhain (2) e poi Nussbaum (3) dimostrarono che queste granulazioni non hanno niente a che fare con quelle grassose, che non sono altro che il materiale destinato a formare il fermento zimogenico e perciò le chiamarono granulazioni di zimogeno. Infatti esse, al contrario di quello che si verifica per le goccioline adipose, sono molto sensibili all'acqua, nella quale prima si rigonfiano e poi si disciolgono e sono pure istan-

tantaneamente solubili nell'acido acetico e negli alcali diluiti: inoltre sono quasi presso a poco di uguale grandezza e quando i pezzettini di pancreas vengono trattati con soluzioni acquose di acido osmico o con altre miscele osmiche prendono una colorazione bruna, ma non di un nero assoluto, ebano, come avviene per le goccioline e le granulazioni grassose: si aggiunga ancora che l'imbrunimento dei grani di zimogeno si verifica soltanto negli strati periferici del pezzo, là dove la soluzione osmica è potuta penetrare più rapidamente, mentre che esso manca nelle parti centrali del frammento stesso: qualche cosa di simile avviene, è vero, anche per il grasso, ma l'annerimento dei suoi granuli si estende sempre ad una profondità molto maggiore.

Tuttavia già fino da allora Heidenhain e Nussbaum e qualche tempo dopo (1894) il Laguesse (4) ammisero che alcune delle granulazioni contenute nelle cellule pancreatiche dovessero essere molto verosimilmente di natura grassosa perchè erano insolubili nell'acqua, perchè resistevano alla potassa e all'acido acetico e perchè con l'acido osmico assumevano una tinta completamente nera.

Le ricerche successive confermarono la verità di questa supposizione, ma i diversi autori che si occuparono di siffatto argomento interpretarono in modo differente tale presenza di grasso negli elementi pancreatici. Alcuni, che sono anche i più antichi per ordine cronologico, sono di parere che il grasso esistente nelle cellule del pancreas sia di natura patologica, cioè che rappresenti una degenerazione grassa, gli altri invece ritengono che questo reperto costituisca una evenienza normale e costante. Fra i primi dobbiamo annoverare Manassein, Statkevitsch, Nicolaides, Jarotzky (5), i quali studiando in animali diversi i mutamenti morfologici del pancreas durante il digiuno prolungato e nella inanizione completa trovarono che in queste condizioni le sue cellule non soltanto subiscono un notevole impiccolimento, ma che presentano nel loro protoplasma delle goccioline grassose più o meno numerose, le quali però, come abbiamo già notato, non costituiscono secondo essi un componente normale degli elementi in questione. In tale gruppo si può comprendere anche il Dogiel (6), il quale avendo rinvenuto numerose gocciole di grasso nelle cellule degli isolotti di Langerhans, ritenne che questi accumuli cellulari, sia per questa ragione, sia perchè non hanno condotto escretore, rappresentino delle porzioni di glandola divenute prive di funzione, dei punti morti in preda a metamorfosi regressiva e che infine andranno distrutti.

Al contrario gli autori successivi ammisero che gli elementi pancreatici contengono delle gocciole adipose nell'interno del loro protoplasma anche in condizioni normali. Nello stesso anno (1900) ed indipendentemente l'uno dall'altro, Sata e Laguesse (7) poterono dimostrarlo ed in seguito altri osservatori [Stangl, Fischer, Traina (8) confermarono questo reperto con ricerche accurate e con i metodi più recenti messi a loro disposizione dalla tecnica istologica, cosicchè ora non rimane alcun dubbio che quest'ultima supposizione sia esatta. Per gli studi dettagliati di tutti questi studiosi siamo in grado di poter dare ora una descrizione abbastanza completa e precisa della distribuzione del grasso nei differenti elementi cellulari del pancreas e delle sue variazioni nelle diverse

condizioni funzionali di esso e nelle differenti età degli animali Tuttavia, siccome rimangono ancora alcuni punti controversi e discussi, e siccome d'altra parte ho avuto occasione di rilevare alcuni fatti che mi sembra meritino di essere segnalati, ho creduto opportuno di ritornare su questo argomento e di eseguire delle altre ricerche.

Come materiale di studio mi sono servito di un grandissimo numero di animali diversi appartenenti a classi differenti di vertebrati (mammiferi, uccelli rettili, anfibi), ma, per comodità, ho eseguito la massima parte delle esperienze nelle rane, salamandre e tritoni. Per svelare la presenza del grasso mi sono valso principalmente della nota proprietà caratteristica che esso ha di ridurre l'acido osmico contenuto nelle soluzioni acquose di questo e nelle altre miscele osmiche (liquido di Flemming, di Hermann, di Altmann, di Apathy, ecc.) allo stato di osmio metallico che precipita in forma di granuli estremamente fini e di colore nero intenso. A questo proposito credo opportuno ricordare che, come ha dimostrato per il primo l'Altmann (9), non tutte le diverse qualità di grasso hanno la suddetta proprietà di ridurre direttamente il tetraossido di osmio: tale potere è goduto soltanto dall'oleina e dall'acido oleico e non dalla palmitina e dalla stearina. Tuttavia anche questi due ultimi grassi, come in seguito hanno dimostrato, prima lo Starke (10) e più tardi l'Handeswerts (11), sono capaci di annerire per azione dell'acido iperosmico; soltanto la riduzione ha luogo in se condo tempo, cioè quando gli acidi palmitico e stearico o i loro glicosidi, dopo essere stati impregnati con l'acido osmico, vengono trattati consecutivamente con alcool. Dobbiamo dunque distinguere due specie diverse di grassi: una prima specie le cui gocciole riducono direttamente l'acido osmico e divengono quindi senz'altro nere, ed una seconda specie i cui globuli grassosi, trattati con le miscele osmiche, assumono un colorito giallastro o bruno che solo dopo il passaggio nell'alcool diventa completamente nero. Lo Starke chiamò la prima riduzione *grasso-osmica*, e la seconda riduzione *alcool-osmica*. Oltre l'acido osmico, ho adoprato anche gli altri mezzi indicati in questi ultimi tempi come reattivi caratteristici dei grassi (rosso Sudan o Sudan III e Scharlach R.); ma mi sono limitato a servirmi di queste sostanze soltanto in alcuni casi dubbi e per risolvere dei punti controversi ed ho creduto superfluo eseguire con esse delle ricerche sistematiche perchè tali reagenti erano già stati adoperati a questo scopo dagli autori precedentemente citati e perchè non avevo più la necessità, come questi, di dimostrare che le granulazioni e le gocciole che si rinvengono nell'interno delle cellule del pancreas e che si tingono in nero con l'acido osmico, sono formate veramente da grasso e che ne posseggono tutte le altre proprietà caratteristiche. Ho studiato gli elementi cellulari della glandola sia poche ore dopo un pasto abbondante, in periodi diversi della digestione, sia dopo un digiuno più o meno prolungato, sia dopo un tempo variabile da un quarto d'ora ad alcuni giorni da un'iniezione sottocutanea di una soluzione acquosa all'1 per cento di idroclorato di pilocarpina: inoltre in animali adulti ed allo stato larvale ed in stagioni diverse.

Innanzi tutto desidero far notare che anche i miei reperti confermano pienamente ciò che, come ho già detto, è stato dimostrato dagli ultimi esperimen-

tatori che si sono occupati di questo argomento, cioè che il grasso si riscontra costantemente, anche in condizioni normali, nei diversi elementi cellulari del pancreas e che esso forma una parte costituente integrale ed essenziale del loro protoplasma. D'altra parte non è il caso di pensare che la presenza di questo grasso sia dovuta a modificazioni cadaveriche, avvenute dopo la morte degli animali, poichè le ricerche di Aschoff, di Unna, di Sata, di Kraus, di Siegerl, di Arnold e quelle recentissime del Traina hanno dimostrato in modo indiscutibile e assolutamente certo ed in contrapposto ai reperti ottenuti dal Wentscher, dal Lindemann, dal Recklinghausen, dal Zahn, dal Lubarsch e da altri, che le granulazioni grassose che si riscontrano in vari citoplasmi (come, per esempio, nelle cellule epatiche, in quelle renali, in quelle della pelle e nei leucociti) vi si trovano già prima della morte; che dopo la morte non aumentano le sostanze estraibili con l'etere e che le gocciole di grasso non aumentano nelle prime 24 ore dopo la morte. Ma i miei risultati concordano pure in molti altri punti con quelli ottenuti dagli autori suddetti e ne diversificano soltanto qua e là in alcuni altri e per alcune particolarità e dettagli che in seguito avrò cura di far rilevare, man mano che me ne capiterà l'occasione.

È stato già fatto notare dagli osservatori che mi hanno preceduto in questo studio che le granulazioni adipose non sono distribuite ugualmente nelle diverse cellule che concorrono a formare la glandola pancreatica, ma che la loro quantità, la loro grandezza e la loro distribuzione sono molto variabili, cosicchè potremo distinguere dei tipi diversi corrispondenti alle diverse specie di elementi cellulari nei quali esse sono racchiuse.

Nelle cellule glandolari acinose le gocciole grassose sono più grosse e più numerose nella zona basale e più piccole e più scarse nella parte più alta e libera verso il lume dell'acino. Questa differenza, già segnalata dallo Stangl e dal Traina, l'ho riscontrata anche io, ma in un grado molto maggiore di quello che apparisca dalla descrizione e più ancora dalla figura annessa al lavoro del Traina. Anzi, molto spesso ho trovato che mentre le granulazioni adipose sono completamente assenti o quasi nella zona apicale, sono invece talmente abbondanti nella zona esterna delle cellule, che si può dire col Laguesse che, in generale, in queste cellule del pancreas esistono due ammassi, due poli: un polo con contenuto di fermento zimogenico ed un altro con contenuto grassoso, i quali sono separati dal nucleo. Inoltre ho notato che la massima parte delle goccioline adipose si trova per lo più nella porzione più periferica delle cellule in immediata vicinanza della membrana basale e strettamente addossata a questa: esse sono disposte in serie lineare più o meno regolare e parallela al margine basale della cellula stessa, in maniera che esaminando una sezione di pancreas, fissato in un liquido osmico, si ha l'impressione che ogni acino sia cinto da un cerchio di granulazioni nere più o meno grosse; ma un esame più accurato e a più forte ingrandimento dimostra che tutte queste granulazioni si trovano sempre nell'interno delle cellule e che invece negli spazi interacinosi non ne esistono mai. Altre volte al contrario, ma più di rado, le granulazioni sono sparse irregolarmente in tutta la parte esterna delle cellule, fra il nucleo

e la membrana basale, e più di rado ancora sono situate anche ai lati del nucleo: in tal caso esse possono perfino comprimere il nucleo determinando sulla sua superficie un infossamento nell'interno del quale rimangono alloggiate le granulazioni stesse.

Ho già detto che le goccioline di grasso che si riscontrano dentro le cellule acinose sono di dimensioni variabili, ma è specialmente nella loro regione basale che esse possono presentare volumi molto diversi: alcune sono piccolissime, tanto da essere appena visibili e riconoscibili come tali anche con i più forti ingrandimenti, altre, e sono la maggioranza, raggiungono la grossezza di un granulo di zimogeno o di un plasmosoma: fra questi due estremi si trovano tutti gli stadi intermedi di grossezza. Quelle gocciole che hanno un volume ancora maggiore di quello or ora indicato sono dovute alla confluenza di due o più granulazioni grassose vicine più piccole ed in tal caso assumono molto spesso un aspetto moriforme. È in questo modo, cioè con la riunione di due o più granuli adiposi, che io credo si possa spiegare il reperto, in apparenza alquanto discorde dal mio, ottenuto dallo Stangl, il quale ha riscontrato che le gocciole di grasso delle cellule pancreatiche secernenti presentano delle forme a rosetta e possono raggiungere perfino la grandezza di un globulo rosso. La forma di queste goccioline grassose è in generale sferica, globosa e molto più raramente ovalare: i contorni sono quasi sempre netti e regolari. Le forme con margini irregolari, dentellati, spinosi, descritte dallo Stangl, sono dovute, come ritiene anche il Traina, all'azione dei vari liquidi (alcool assoluto, etere, cloroformio, xilolo, ecc.) adoprati per la inclusione dei pezzi. Questa supposizione è stata confermata recentemente dalle ricerche dello Schmaus (12). Anche egli infatti ha trovato che nei frammenti di organi fissati con miscele osmiche e poi inclusi nella paraffina o nella celloidina, le goccioline adipose si presentano come corrose; ma, che tale deformazione sia da attribuirsi ai diversi liquidi sopra menzionati impiegati nei passaggi successivi per la inclusione, i quali hanno disciolto una parte del grasso, specialmente nelle parti più periferiche delle gocciole, lo prova il fatto che negli stessi frammenti, fissati con liquidi osmici o con formalina, ma sezionati senza essere stati previamente inclusi e colorati poi con soluzioni di scarlatto R., le gocciole adipose presentano sempre una forma rotondeggiante ed hanno contorni regolari.

Anche nelle cellule che costituiscono i così detti isolotti di Langerhans si riscontrano in condizioni fisiologiche delle granulazioni di grasso: ma queste, contrariamente a quello che afferma Laguesse, non presentano quella variabilità di volume che abbiamo notato nelle gocciole adipose delle cellule degli acini glandolari. Esse sono invece tutte presso a poco di ugual grandezza e soltanto eccezionalmente se ne riscontra qualcuna un po' più grossa delle altre; sono sferiche, piccolissime e non *molto voluminose*, come dice Laguesse: anzi, a questo proposito, debbo far notare che il loro volume è ancora di gran lunga inferiore a quello indicato dal Traina, cioè di un quarto della grandezza del nucleo delle cellule insulari.

Io ho potuto constatare pure che queste minute granulazioni le quali sono

sempre numerosissime e disposte attorno ai nuclei delle cellule, sono ancora più abbondanti e stipate in quegli elementi che si trovano nella parte periferica degli isolotti e specialmente nella loro zona più esterna, cioè in quella rivolta verso il comune parenchima glandolare e che esse sono pure ugualmente copiose in quelle parti degli elementi cellulari che si trovano in immediato contatto coi numerosi vasi sanguigni che intersecano in vario modo questi accumuli cellulari di Langerhans (Vedi fig. I). Inoltre merita di essere rilevato il fatto che anche là dove queste granulazioni sono abbondantissime, esse non presentano alcuna tendenza a confluire e a fondersi, ma rimangono sempre separate e distinte.

Un'altra proprietà caratteristica delle goccioline grassose che si riscontrano nelle cellule degli isolotti e che le differenzia da quelle esistenti negli altri elementi del pancreas, è data dalla forma anulare o vacuolare che esse presentano spesso, specialmente nelle sezioni trattate col metodo di Altmann. Le prime hanno una parte centrale chiara, incolore, che si tinge in rosso nelle sezioni fissate con miscele osmiche, le quali successivamente sono state colorate con una soluzione di scarlatto, e che è circondata da un anello annerito dall'acido osmico, mentre le seconde sono in forma di granuli solidi, pieni, massicci. Quest'aspetto particolare dei globuli di grasso, descritto per la prima volta nelle cellule insulari dallo Stangl e confermato poi dal Traina, non è esclusivo per tali elementi, ma è stato notato anche nelle goccioline adipose esistenti nelle cellule della sostanza midollare delle capsule surrenali dell'uomo da Plecknic (13), in quelle dell'ipofisi da Erdheim (14), e recentissimamente in quelle del testicolo dal Thaler (15). Le prime osservazioni su tale metodo speciale di comportarsi del grasso risalgono ad Altmann, Krehl, Metzner e Starke (16), ma questi autori e gli altri sopra citati non sono tutti concordi nell'interpretarle. Alcuni (Altmann, Starke, ecc.) ritengono che esse siano delle formazioni secondarie, dovute all'azione dissolvente dall'alcool sopra alcune parti delle singole granulazioni grassose: secondo essi queste non hanno una costituzione chimica uniforme, ma sono formate da due specie diverse di grasso, disposte in due strati concentrici: uno periferico che si tinge in nero con l'osmio ed uno centrale colorabile col sudanroth e collo scarlatto R.; l'alcool, adoprato dopo l'impregnazione con l'acido osmico, eserciterebbe la sua azione dissolvente precisamente sulle parti centrali ed in questo modo si originerebbero le forme anulari o vacuolari. Erdheim e Thaler invece ammettono la preesistenza reale di queste strutture particolari dei granuli di grasso per il loro identico modo di comportarsi sia nelle sezioni a congelazione trattate con acido osmico, sia nei preparati inclusi in paraffina e fissati con acido osmico.

Tutti questi caratteri differenziali che abbiamo descritto, ci permettono di riconoscere a prima vista e anche con un piccolo ingrandimento, gli isolotti in preparati allestiti su pezzetti di pancreas fissati con un liquido osmico, anche quando le sezioni non siano state colorate. In alcuni casi speciali io ho potuto constatare anche un'altra particolarità e cioè che in certi frammenti di glandola pancreatica, fissati sempre con miscele osmiche, mentre nelle comuni cellule acinose non si rinviene alcun granulo grassoso, questi sono invece numerosi e

costanti in tutti gli elementi degli isolotti, cosicchè appunto per questo reperto riesce facilissimo riconoscere tali accumuli anche là dove essi sono formati da poche cellule.

Io non saprei indicare quale può essere la ragione di questo speciale comportamento, ma per certo non si può supporre che tale aspetto sia dovuto al fatto che i liquidi impiegati per la inclusione dei pezzi abbiano asportato il grasso da tutti i diversi elementi cellulari del pancreas e che l'abbiano rispettato soltanto e costantemente in quelle degli isolotti. E ciò tanto più che le granulazioni grassose contenute in queste cellule essendo, come ho già detto, molto più piccole di quelle degli altri elementi, avrebbero dovuto per le prime e più facilmente essere disciolte dai liquidi suddetti.

Anche il Ghedini (17), nel laboratorio del professore Foà, ha avuto occasione di constatare molto spesso che nel citoplasma insulare si riscontravano frequentemente considerevoli gocce di grasso, mentre esse erano scarsissime, come di norma, in quello degli altri elementi; le isole apparivano allora come macchie scure sparse tra gli acini: in altri casi le gocce erano abbastanza numerose anche negli altri elementi glandolari, ma tuttavia le isole spiccavano per il quantitativo ancora prevalente. Forse anche il Dogiel si è dovuto imbattere in casi di questo genere quando, studiando il pancreas col metodo rapido di Golgi trovò che il tessuto degli isolotti di Langerhans è caratterizzato dalla presenza di una grande quantità di goccioline di grasso che si tingono in nero con l'acido osmico. A quel tempo non era stata ancora dimostrata la presenza normale del grasso nelle cellule secretrici ed in quelle insulari del pancreas e l'averne trovato delle gocciole soltanto in queste ultime deve essergli sembrato un fatto patologico: si spiegherebbe così come mai egli abbia interpretato questi accumuli cellulari come parti della glandola pancreatica in via di regressione e destinati a scomparire.

Anche nelle cellule centroacinose ed in quelle epiteliali di rivestimento dei condotti escretori si trovano normalmente delle goccioline grassose; negli epiteli esse stanno per solito nella porzione basale delle cellule. Tanto nell'una che nell'altra specie di elementi le gocciole sono sempre rotondeggianti ed a contorni regolari: io ho notato che, pure esistendo in quasi tutte queste cellule, esse sono relativamente scarse, che hanno dimensioni poco variabili e che per solito sono di ugual grandezza di quelle che si riscontrano nelle cellule degli isolotti. In condizioni normali esiste infine del grasso in forma di gocciole grosse e sferiche, anche nel tessuto connettivo lasso che costituisce la capsula della glandola pancreatica ed in quello dei setti più grossi che si trovano fra i diversi acini: ma questo grasso non presenta dei caratteri speciali rispetto a quello che si trova nelle parti simili delle altre glandole.

Il Traina dalle sue ricerche deduce che, mentre il grasso dei depositi grassosi propriamente detti, cioè quello del tessuto connettivo sottocutaneo, del mesenterio, dell'omento, del midollo delle ossa ove viene depositato quando la nutrizione è abbondante e ricca e serve come materiale di riserva per l'organismo, subisce una forte diminuzione nel corso del digiuno e negli stati marantici, il

contenuto grassoso che si trova normalmente nei diversi elementi cellulari del pancreas rimane invece completamente invariato. Per questo diverso modo di comportarsi egli distingue due specie di grasso: l'una, la prima, che costituisce un materiale di riserva per l'organismo, egli propone di chiamarla *wanderndes Fett* o *Verbrauchsfett*; l'altra, la seconda, *sebhaftes Fett* o *Dauerfett.*

Anche Stangl dichiara che non esiste alcun rapporto diretto fra le gocciole di grasso esistenti nelle cellule pancreatiche ed i loro diversi periodi di secrezione.

Laguesse invece ritiene che il grasso è tanto più abbondante quanto più ci si allontana dal momento della secrezione attiva. Nella salamandra, nella quale le digestioni sono molto lente, egli trovò che nel primo e secondo giorno dopo il pasto, il grasso è molto raro nelle cellule: nel terzo giorno, quando lo stomaco comincia ad essere vuoto, esso diventa un po' più abbondante e le gocciole sono più grosse: dal quarto all'ottavo giorno del digiuno tendono a formarsi dei piccoli ammassi alla base della massima parte degli elementi cellulari: infine in quasi tutti gli animali sacrificati dal 10° al 35° giorno di digiuno esiste, in immediata vicinanza della membrana basale delle cellule, una larga cupola granulosa scura (per l'azione dell'acido osmico), in mezzo alla quale sta il nucleo.

Quando sopraggiunge una nuova digestione il grasso scompare abbastanza rapidamente, a meno che l'ammasso sia molto voluminoso. Perciò Laguesse considera questo grasso come una riserva, un'inclusione provvisoria, destinata ad essere trasformata ed utilizzata in una nuova secrezione. Per quello che riguarda le cellule degli isolotti di Langerhans, anche egli è d'accordo con gli autori precedenti nel ritenere che il loro contenuto grassoso è indipendente dagli stadi della digestione.

Ho voluto anche io studiare tale questione e a tal uopo ho confrontato gli elementi cellulari del pancreas di animali uccisi in condizioni molto diverse, cioè in quelli che si trovavano in periodi differenti di digestione dopo un pasto abbondante, in animali completamente digiuni da un tempo più o meno lungo (perfino da 60-90 giorni) ed in animali iniettati con pilocarpina, ma non ho potuto constatare delle oscillazioni quantitative notevoli e costanti nel contenuto grassoso dei suddetti elementi. Non ho trovato cioè alcun rapporto fra la quantità e grossezza delle gocciole di grasso esistenti nelle diverse cellule del pancreas e lo stato di nutrizione o di digiuno dell'animale, ovvero fra la suddetta quantità e grossezza e lo stato di attività funzionale secretoria o di riposo degli elementi secernenti di tale glandola. Le gocciole di grasso sono presso a poco ugualmente numerose tanto nelle cellule parenchimatose ricche di granulazioni di zimogeno, che in quelle che ne contengono poche o ne sono del tutto prive: e ciò tanto nel caso che lo stato di attività della cellula sia provocato da condizioni fisiologiche (digestione), quanto in quello che esso sia stato prodotto artificialmente per mezzo di iniezione di sostanze che ne aumentano la funzione secretoria (pilocarpina).

Anche nella inanizione completa, quando l'intero volume della cellula è più piccolo, il corpo cellulare è atrofico, ma il numero e la grossezza delle granulazioni grassose rimangono presso a poco invariati. Soltanto debbo far notare che,

quando le cellule acinose sono completamente prive o poverissime di zimogeno e sono fornite invece di uno o più corpuscoli paranucleari (come avviene per esempio nel caso or ora accennato, cioè dopo un digiuno molto protratto, ovvero nelle prime ore della digestione o poco tempo dopo un'iniezione di policarpina), le granulazioni grassose si riscontrano di frequente alloggiate nell'interno di questi nebenkerne (vedi fig. 2 e 3).

Anche queste gocciole adipose, come abbiamo già detto che avviene per quelle che si trovano libere nella porzione basale di tali cellule, possono presentare delle grandi oscillazioni nella loro grandezza. Così pure il loro numero e la loro posizione dentro i paranuclei sono molto variabili: talvolta questi contengono un solo granulo di grasso, altre volte invece perfino 5 o 6: in alcuni casi il grasso occupa la porzione centrale del nebenkern, in altri è situato più o meno eccentricamente. L'aspetto di questi corpuscoli paranucleari con contenuto grassoso è per lo più omogeneo o a strati concentrici.

Dalle mie ricerche non ho potuto nemmeno constatare delle differenze nella ripartizione e nell'aspetto del contenuto grassoso confrontando fra loro le cellule parenchimatose delle diverse regioni della glandola pancreatica, come per esempio, quelle della regione cefalica con quelle della regione caudale, ovvero le cellule acinose delle zone centrali con quelle delle zone periferiche. Soltanto il grasso esistente nel tessuto connettivo che circonda la glandola o che divide l'uno dall'altro i diversi acini glandolari subisce delle variazioni quantitative che sono in diretta connessione con lo stato di nutrizione generale, buono o cattivo, degli animali: esso cioè va sempre più diminuendo man mano che si prolunga il digiuno degli animali stessi, ed infine scompare del tutto negli stati di completa inanizione.

Credo opportuno far rilevare che in tutte queste mie ricerche ho sempre confrontato fra loro gli elementi cellulari di pancreas appartenenti alla stessa specie di animali, perchè, come è noto, le granulazioni grassose contenute in queste cellule hanno, è vero, quasi sempre una disposizione simile, ma il loro numero non è costante ed uniforme nei diversi animali: questo varia grandemente, senza che si possano dare a tale proposito delle norme precise: così, per esempio, nel coniglio la quantità di grasso è minore che nell'uomo.

Inoltre ho tenuto conto dell'età degli animali, perchè anche essa, come è stato già dimostrato da altri osservatori, ha una grande influenza sul numero e sulla grandezza delle gocciole di grasso contenute nelle cellule pancreatiche.

Lo Stangl dimostrò che il grasso comincia a comparire nelle cellule acinose del pancreas umano nella seconda metà del periodo di sviluppo embrionale in forma di gocciole molto piccole e sparse e che il loro numero e la loro grossezza aumentano rapidamente dopo la nascita. Egli trovò inoltre che negli isolotti di Langerhans le goccioline di grasso compariscono invece soltanto alla fine del primo anno di vita in forma di granulazioni piccolissime, che in seguito aumentano anche esse in numero e in grandezza. Questo fatto spiega, a parer mio, come mai il Laguesse (18) non abbia mai potuto riscontrare del grasso negli isolotti del feto, quantunque ne abbia esaminato un numero assai consi-

derevole, e dopo un soggiorno di una durata variabile da 1 a 48 ore, in soluzioni acquose di acido osmico al 2 per cento. Egli ha osservato infatti questi accumuli cellulari in un periodo nel quale essi non contenevano ancora grasso e per conseguenza le conclusioni che il Laguesse trae da questo suo reperto perdono il loro principale punto di appoggio, e non hanno quindi alcun valore.

Quanto alle cellule centroacinose ed a quelle epiteliali dei dotti escretori, lo Stangl stesso trovò che le granulazioni grassose compariscono in questi elementi soltanto nel terzo anno di vita estrauterina.

Il Traina, dalle sue ricerche, conclude anche egli che le gocciole di grasso son più piccole e meno abbondanti nei neonati e nei bambini e che il loro numero e la loro grandezza vanno sempre più aumentando con l'età.

Io ho trovato che anche nelle larve di tritone e di salamandra, le gocciole di grasso contenute nelle diverse cellule del pancreas (nelle cellule parenchimatose, in quelle degli isolotti di Langerhans, in quelle centroacinose ed in quelle epiteliali dei condotti escretori), sono di gran lunga più piccole e più scarse di quelle racchiuse nelle cellule corrispondenti degli stessi animali, ma adulti, quantunque esaminati in condizioni analoghe. Inoltre debbo far notare ancora che le goccioline di grasso dei feti e dei neonati, come in generale il grasso degli individui giovani, anche dopo il trattamento con le miscele osmiche, sono notevolmente più solubili nello xilolo di quelle degli animali adulti.

Infine, in queste mie ricerche comparative sul contenuto grassoso normale dei diversi elementi cellulari del pancreas, ho voluto ricercare se vi fossero delle differenze qualitative o quantitative apprezzabili e costanti, tenendo conto del sesso degli animali e della stagione differente nella quale essi erano stati sacrificati, ma non ne ho trovata alcuna.

BIBLIOGRAFIA.

1. A. Kölliker. *Mikroskopische Anatomie oder Gewebelehre des Menschen.* Leipzig, 1850-1854.

Leydig. *Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Thiere.* Frankfurt a. M., 1857.

Henle. *Handbuch der Eingeweidelehre,* 1866 e *Handbuch der system. Anatomie des Menschen.* Braunschweig, 1871.

A. Kölliker. *Handbuch der Gewebelehre des Menschen.* Leipzig, 1867, 5e Aufl.

Giannuzzi. *Recherches sur la structure intime du pancréas.* Compt. rend. de l'Acad. des Sciences, T. 68, Paris, 1869, pag. 1280.

Langerhans. *Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse.* Inaugural-Dissertation. Berlin, 1869.

Frey. *Traité d'histologie et d'histochemie.* Paris, 1871.

W. Krause. *Allgemeine mikroskopische Anatomie.* Hannover, 1876.

2. Heidenhain. *Beiträge zur Kenntniss des Pankreas.* Archiv für die gesammte Physiologie, 1875, Bd. X, pag. 557-632, e *Die Bauchspeicheldrüse in Hermann's Handbuch der Physiologie* (Absonderung, pag. 173), 1883.

3. Moritz Nussbaum. *Ueber den Bau und die Thätigkeit der Drüsen.* Archives de Schultze 1882, T. XXI, pag. 296. IV Mittheilung.

4. E. Laguesse. *Structure et développement du pancréas d'après les travaux récents.* Journal de l'anatomie ed de la physiologie, 1894, année 30me, pag. 591-608 e 731-783.

5. MANASSEÏN, citato da LUKJANOW. *Grundzuge einer allgemeinen Pathologie der Zelle.* Leipzig, 1891.

P. STATKEWITSCH. *Ueber Veränderungen der Muskel-und Drüsengewebe, sowie der Herzganglien beim Hungern.* Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1894, Bd. 33.

R. NIKOLAIDES. *Ueber den Fettgehalt der Drüsen im Hungerzustände und über seine Bedeutung.* Archiv für Anatomie und Physiologie. Physiol. Abtheil., 1899, pagine 518-523.

A. J. JAROTZKY. *Ueber die Veränderungen in der Grösse und im Bau der Pankreaszellen bei einigen Arten der Inanition.* Archiv für path. Anat. und Physiol., 1899, Bd. 156, Heft 3, pag. 409-450.

6. A. S. DOGIEL. *Zur Frage über die Ausführungsgänge des Pankreas des Menschen.* Archiv für Anatomie und Entwickelungsgeschichte. Anatom. Abtheil., 1893, pagine 117-122.

7. A. SATA. *Ueber das Vorkommen von Fett in der Haut und in einigen Drüsen, den sog. Eiweissdrüsen.* Ziegler's Beiträge, 1900, Bd. XXVII, pag. 555-574.

E. LAGUESSE. *Sur les variations de la graisse dans les cellules sécrétantes séreuses (pancréas).* Comptes rendus de la Société de Biologie, 1900, pag. 706.

8. STANGL. *Zur Histologie des Pankreas.* Wiener klinische Wochenschrift, 10 ottobre 1901, n. 41.

FISCHER. *Ueber Lipämie und Cholesterämie, sowie über Veränderungen des Pankreas und der Leber bei Diabetes mellitus.* Virchow's Archiv, 1903, Bd. 172.

R. TRAINA. *Ueber das Verhalten des Fettes und der Zellgranula bei chronischem Marasmus und akuten Hungerzuständen.* Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Bd. 35, Heft 1, 1904.

9. ALTMANN. *Ueber Fettumsatz im Organismus.* Archiv für Anat. und Physiol. Supplement-Band 1889 e *Die Elementarorganismen.* Leipzig, 1894.

10. STARKE. *Ueber Fettgranula und eine neue Eigenschaft des Osmiumtetraoxydes.* Archiv für Anatomie und Physiologie. Physiolog. Abtheil., 1895.

11. HANDEWERTS. *Beiträge zur Kenntniss vom Verhalten der Fettkörper zu Osmiumsäure und zu Sudan.* Zeitschrift für wissensch. mikroskopische Technik., Bd. XV, 1898.

12. SCHMAUS. *Ueber Fixationsbilder von Leberzellen in normalen Zustände und bei Arsenikvergiftung.* Centralblatt für allgemeine Pathologie, 1903, Bd. XIV.

13. PLECNIK. *Zur Histologie der Nebenniere des Menschen.* Archiv für mikrosk. Anatomie und Entwickelungsgeschichte, Bd. 60.

14. ERDHEIM. *Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis.* Beiträge zur patholog. Anatomie und allgemeine Pathologie, Bd. 33.

15. THALER H. A. *Ueber das Vorkommen von Fett und Kristallen in menschlichen Testikel unter normalen und pathologischen Verhältnissen.* Ziegler's Beiträge, 1904, Bd. XXXVI, Heft 3, pag. 528-573.

16. KREHL. *Ein Beitrag zur Fettresorption.* Archiv für Anatomie und Physiologie. Anatom. Abtheilung, 1890.

METZNER. *Ueber die Beziehungen der Granula zum Fettsansatz.* Archiv für Anatomie und Physiologie. Anatom. Abtheilung, 1890.

17. GIOVANNI GHEDINI. *Contributo all'anatomia patologica del pancreas.* Riforma medica, anno XX, n. 24, 23 agosto 1904.

18. E. LAGUESSE. *L'Histogénie du pancréas chez le mouton.* Journal de l'anatomie et de la physiologie, 1895 (settembre e ottobre) e 1896 (marzo-aprile, maggio-giugno).

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

FIG. I. — *Sezione di pancreas di rana adulta.*

Fissazione in liquido di Apathy: colorazione con safranina.

Microscopio Reichert: obbiettivo 4, oculare 2.

Si vede un isolotto di Langerhans, circondato da alcuni acini glandolari le cui cellule sono rimpinzate di granulazioni di zimogeno. Le gocciole e le granulazioni grassose, tinte in nero dall'acido osmico e che nelle cellule parenchimatose sono di varia grandezza e talora confluenti, nelle cellule degli isolotti sono invece piccolissime, di grandezza uniforme, ben distinte le une dalle altre e più numerose nelle parti periferiche dell'isolotto ed in quelle zone degli elementi cellulari di tali accumuli che si trovano in immediato contatto coi vasi sanguigni.

FIG. I.

G. Monti Dis.

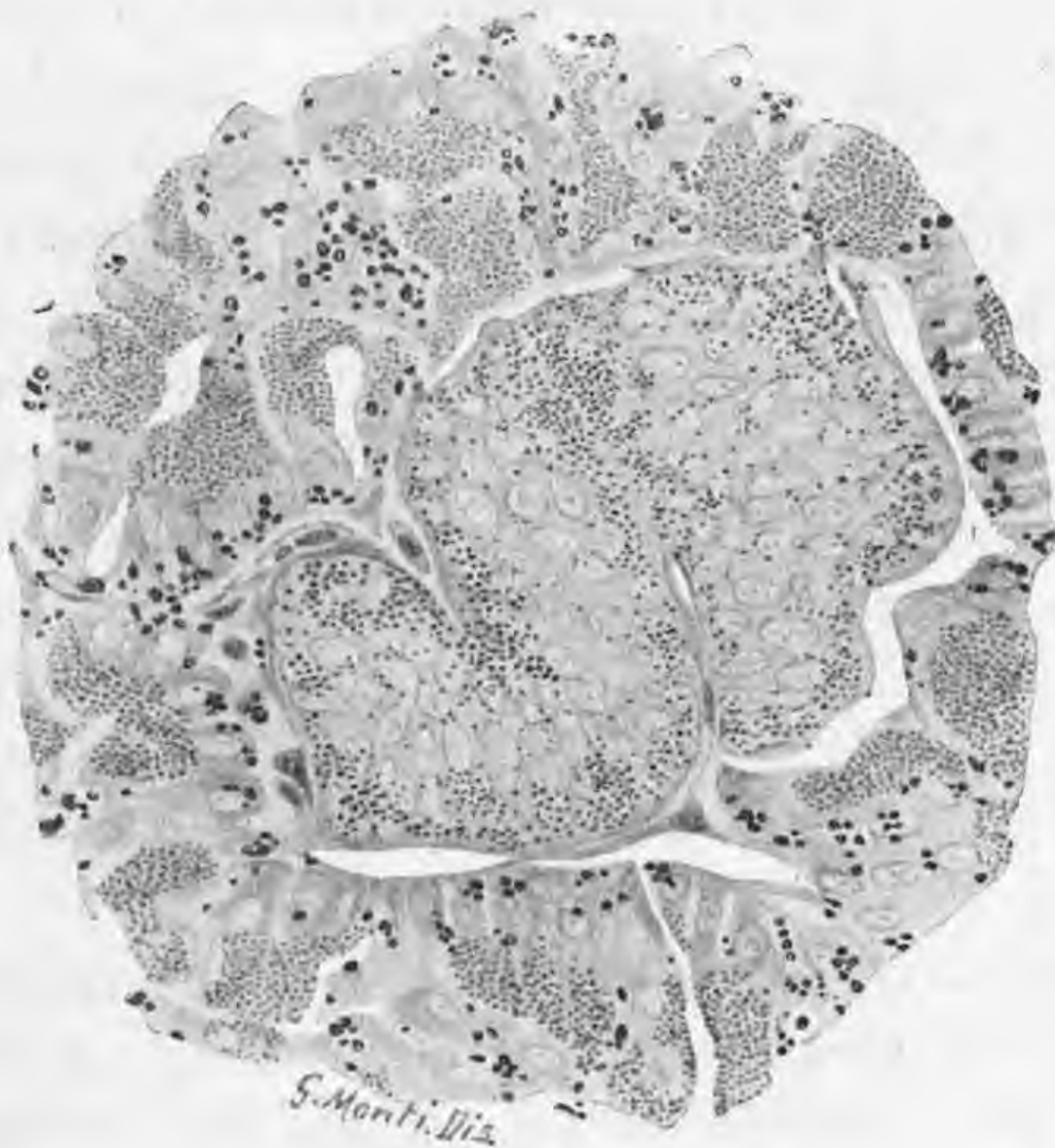



FIG. II.

FIG. III.

FIG. II e III. — *Cellule isolate del pancreas di tritone adulto, $^1/_4$ d'ora dopo l'iniezione sottocutanea di 8 milligrammi di idroclorato di pilocarpina.*

Fissazione in liquido di Flemming, colorazione con rosso magenta.

Microscopio Koristka, obbiettivo $^1/_{15}$, immersione omogenea, oculare 4 compens.

Nell'interno dei nebenkerne si vedono uno o più granuli di varia grandezza tinti in nero dall'acido osmico.

IV.

Istituto di Patologia generale di Roma

Contributo alla fisiopatologia del pancreas

con speciale riguardo agl' Isolotti di Langerhans

NOTA RIASSUNTIVA

per il Dottor N. PENDE.

Lo studio delle alterazioni morfologiche e funzionali che avvengono nel pancreas, in seguito alla occlusione completa dei suoi canali escretori, ha sollevato, in questi ultimi anni, delle questioni così complesse ed ancora così poco definite, che nuove ricerche sperimentali, in questo campo, non sembreranno superflue. Intanto questo studio ci ha rivelato un primo fatto interessante, che cioè è possibile, con il suddetto processo, sopprimere lentamente e completamente la glandula pancreatica, senza che non solo le funzioni digestive subiscano alcun disturbo grave e durevole, ma neppure si produca quella forma speciale di diabete, che suole fatalmente seguire alla distruzione rapida e completa della glandula medesima.

A questa conclusione, la quale ci porterebbe ad ammettere non essere più il pancreas un organo indispensabile alla vita, son giunti i più recenti sperimentatori, sebbene alcuni autori antichi (Rémond, Hédon, De Dominicis), e affatto recentemente il Sauerbeck, abbiamo sostenuto che, almeno in alcuni casi, il diabete si è prodotto anche per la semplice legatura del dotto di Wirsung. Ma le questioni sorgono sopratutto quando si cerca di rendersi conto del determinismo di questo fenomeno. Come infatti si modificano le funzioni digestive, quando s' impedisce definitivamente il deflusso del succo pancreatico nell' intestino? Le ultime ricerche di E. Zunz ed L. Mayer sulla digestione degli albuminoidi, nei cani, in tali condizioni d'esperimento, e quelle di U. Lombroso sulla digestione dei grassi negli stessi animali, dimostrano che l'assorbimento dei grassi e dei proteidi avviene, dopo la legatura dei dotti pancreatici, quasi nelle stesse proporzioni che normalmente. Si tratta qui d' una compensazione più o meno completa da parte di altre glandole dell'apparato digestivo? Ma si è visto che il pancreas, anche isolato dall' intestino, continua ad influire sulla digestione degli alimenti: Abelman aveva infatti veduto che, nei cani spancreati solo parzialmente, l' utilizzazione degli alimenti era di circa il doppio che in quelli spancreati completamente, non ostante che, nei primi, la porzione di pancreas rimasta in situ non potesse versare il suo secreto nell' intestino, essendo il dotto di Wirsung legato durante l'operazione. Lombroso ha visto pure che,

mentre dopo la legatura del wirsungiano, nei cani, l'assorbimento dei grassi è poco inferiore al normale, se si estirpa, dopo alcuni giorni, agli stessi animali, il pancreas, si trova nelle feci una quantità di grassi eguale a quella ingerita, e talvolta persino superiore. Dunque il pancreas, anche separato dall'intestino, continua ad influire sull'assorbimento dei grassi e dei proteidi: avviene questo perchè i fermenti pancreatici, ristagnanti nei condotti obliterati, sono riassorbiti dal sangue, e da questo riversati nel tubo digerente? Schegalow, nel laboratorio di Pawlow, aveva osservato che, in due cani operati col piccolo stomaco alla Pawlow, il succo gastrico cresceva notevolmente, se si chiudeva, seduta stante, il dotto di Wirsung, e di più nella bile compariva un fermento proteolitico. È quindi seducente l'ipotesi d'una specie, per così dire, d'ittero pancreatico, che si stabilirebbe in tali condizioni.

Ma era necessario, per rischiarare tutti questi punti oscuri, uno studio diretto a ricercare, da una parte quali modificazioni morfologiche o funzionali presenta l'apparato digestivo degli animali operati di occlusione dei dotti escretori del pancreas, dall'altra come si modifica la funzione pancreatica dopo questa operazione, e fino a quando perdura l'attività secretoria della cellula pancreatica, essendo naturale il supporre che, a un dato periodo, la detta attività si sospenda: e allora non si comprende come il pancreas, separato dall'intestino, possa continuare ad intervenire nell'utilizzazione degli alimenti.

Io ho tentato di colmare queste lacune: in una prima serie di ricerche ho praticato un esame istologico delle glandole intestinali, gastriche e salivari, del fegato e della milza, in conigli operati, da pochi giorni fino a 10 mesi, di legatura del dotto di Wirsung: all'esame morfologico di queste glandole ho fatto seguire un esame funzionale, ricercando se potesse mettersi in rilievo nel succo intestinale e gastrico, nella bile e nella saliva un'azione digerente suppletiva della soppressa azione del secreto pancreatico. La sinergia funzionale tra le varie glandole digestive, così luminosamente provata negli ultimi tempi dalla scuola del Pawlów, faceva presupporre che qualche porzione dell'apparato digerente presentasse dei segni di attività compensatoria. Soprattutto le glandole del Brunner erano state finora credute capaci di questo compenso: così pensano Thiroloix, Abelman, Lépine, Arnozan, ecc., senza però fondare l'ipotesi su di una base sperimentale.

Ora io posso affermare, che, nei miei animali, l'esame di tutte le suddette glandole non rivelò alcuna modificazione di struttura, e l'esame funzionale del loro secreto nessuna attività digerente nuova. Eppure in questi animali i grassi e gli albuminoidi erano, come abbiam detto, assorbiti quasi come normalmente: il compenso deve quindi certamente stabilirsi, ma come e dove esso avviene, è ancora del tutto oscuro.

In una 2ª serie di ricerche, ho voluto indagare fino a qual'epoca, dopo la legatura dei dotti escretori, il pancreas continua a funzionare. Mi son servito, a tale scopo, di vari processi. Dapprima ho sottoposto gli animali, a diverso periodo di tempo dalla legatura, a iniezioni ipodermiche di pilocarpina, osservando direttamente il pancreas in situ, per ricercare se esso assumesse quelle modifi-

cazioni d'iperemia attiva, di edema e di attiva secrezione, che un pancreas normale presenta sotto l'azione del suddetto stimolo. Ho trovato in tal modo che la glandula reagisce quasi normalmente nei primi due o tre giorni dalla chiusura dei dotti, poi man mano i fenomeni di reazione diventano sempre meno appariscenti, e dopo una settimana, in media, la glandula non reagisce più, e pungendo il dotto di Wirsung, neppure una goccia di secreto si versa più al di fuori. In 2° luogo ho preparato degli estratti a fresco dei pancreas degli animali operati, a diversa distanza di tempo dall'operazione, saggiando la loro attività digestiva. Con questo procedimento si constata che nel pancreas persistono dei fermenti digestivi per un tempo maggiore di quello per il quale la pilocarpina è attiva, cioè fino a circa 1 mese.

Se non che questa persistenza di enzimi chimicamente dimostrabili non può indicarci la vera epoca in cui la glandula cessa di funzionare, potendo benissimo ammettersi che, anche quando le cellule pancreatiche, in via di atrofia, non possono più emettere all' esterno dei prodotti di secrezione, possano, nel loro protoplasma, ristagnare ancora per qualche tempo dei fermenti, rivelabili all'esame chimico, non all' esame citologico. E in fatti anche l' esame citologico dei pancreas, dopo la legatura del wirsungiano, conferma, come abbiamo trovato con la pilocarpina, che l'attività secretoria si sospende in un termine non maggiore di sette giorni. Il Tiberti ha visto i granuli zimogeni delle cellule pancreatiche sparire, dopo la legatura del dotto di Wirsung nel coniglio, verso il 5° giorno, e le mie osservazioni conducono presso a poco allo stesso risultato. Se non che potrebbe obbiettarsi il fatto che, negli animali operati anche da 2-3 mesi, si trovano, all' autopsia, i condotti principali del pancreas notevolmente dilatati e distesi da contenuto liquido, che potrebbe attribuirsi a una persistenza del processo secretivo nella glandula. Io ho trovato la spiegazione di questa apparente contraddizione nello studio delle alterazioni dei dotti escretori stessi, nei diversi periodi dell' esperienza: ho osservato così che, in un 1° periodo, e appunto nei primi due o tre mesi, l'epitelio di rivestimento dei canali di grosso e medio calibro, presenta i segni d'una attività secretiva esagerata: è probabile quindi che il liquido, che si raccoglie dentro di essi e li distende, non sia un prodotto degli acini glandolari, che a quest' epoca sono in preda a grave distruzione, ma dell'epitelio stesso dei dotti escretori.

Infatti tale liquido si presenta denso, torbido, vischioso, filante, che ricorda un liquido mucoso e per nulla il succo pancreatico. In un 2° periodo più avanzato, si vede il diametro dei dotti diminuire: essi non sono allora più tesi, ma vuoti, e a pareti spesse: all' esame microscopico, l'epitelio appare atrofico, degenerato, desquamato, raccolto nel lume dei canali.

Possiamo ora riprendere la questione della possibilità che il pancreas, sebbene isolato dall'intestino, continui ad aver influenza sull'assorbimento degli alimenti, per un riassorbimento dei suoi enzimi nel circolo sanguigno. Come abbiam visto, mentre da una parte non si riesce a mettere in rilievo degli enzimi proteolitici e steatolitici nelle altre sezioni dell'apparato digestivo, dall'altra si osservano nel pancreas delle alterazioni che dimostrano come il riassorbimento sud-

detto, dopo un certo tempo, non sia più ammissibile; ed allora come spiegare che l'animale continua ad utilizzare benissimo gli alimenti?

Si potrebbe rispondere che, dopo la legatura dei dotti escretori, resta una parte nel pancreas intatta, gli isolotti del Langerhans, e che noi non sappiamo ancora quale importanza questi organi possano avere in queste condizioni d'esperimento. È noto come Schulze e Sobolew hanno affermato che le isole restano illese, anche nei periodi avanzati dalla legatura, e che son esse che impediscono, in seguito a questa esperienza, la produzione del diabete. Sauerbeck recentemente è andato ancora più innanzi, annunziando d'avere scoperto che alcuni animali possono morire glicosurici, dopo la legatura del dotto di Wirsung, e che, in tali casi, all'esame del pancreas si trovano tutte le isole scomparse, mentre negli animali sopravissuti a lungo, queste restano intatte, come ammettono Schulze e Sabolew.

Sebbene contradetti questi risultati da Hanseman e Mankowski, io ho ripreso lo studio istologico degli isolotti dei conigli operati, spingendo l'osservazione fino a 300 giorni dopo l'esperienza, epoca in cui, all'infuori dei condotti escretori, non si riesce a scoprire del pancreas alcuna traccia visibile ad occhio nudo. Io son giunto alla conclusione che gl'isolotti di Langerhans subiscono delle alterazioni importanti, le quali terminano con la scomparsa completa del maggior numero di essi; nei periodi più avanzati non resta che qualche isola fortemente atrofica o alterata dalla sclerosi o dall'infiltrazione parvicellulare. Una prima alterazione può osservarsi in preparati di pancreas al settimo giorno dall'operazione; l'iperplasia, già abbondante, del connettivo interstiziale, allontanando l'uno dall'altro gli acini pancreatici, rende molto bene evidenti gl'isolotti. Questi sono aumentati di volume, solcati nel loro interno da ampi vasi sanguigni, intorno ai quali si accumulano le cellule dell'isolotto. Queste si presentano sotto due aspetti diversi: alcune stanno alla periferia, e sono appiattite, piccole, con nucleo allungato, il cui asse sta nella direzione del contorno dell'isola; tali cellule costituiscono qui come una capsula, risultante in alcuni punti di più strati d'elementi cellulari. Questi elementi si continuano nell'interno dell'isolotto con cellule più grandi, irregolarmente poligonali o stellate, che si distinguono dalle cellule proprie dell'isola per la maggiore affinità del nucleo ai colori nucleari, e per l'aspetto del protoplasma omogeneo, libero di granuli, tingibile intensamente e diffusamente Sono cellule che somigliano, pei loro caratteri, a cellule connettivali giovani, che dalla periferia dell'isola penetrano nel suo interno, percorrendolo in vario senso, e delimitando degli spazi, dove si annidano le cellule proprie dell'isolotto Queste presentano una disposizione e un aspetto che non si osservano nei pancreas normali. Molte cellule insulari appaiono come elementi cilindrici, ordinate in palizzate attorno agli spazi sanguigni su accennati, proprio come cellule secretrici intorno ad un dotto escretore; il nucleo delle cellule è respinto verso il polo opposto a quello che guarda il lume vasale; in alcuni preparati si vedono queste cellule allungate costituire come un anello completo, simile del tutto ad un acino glandolare con un lume centrale nel mezzo; il lume non è altro che un capillare sanguigno

dilatato. Accanto a questi elementi così disposti, se ne vedono altri d'aspetto affatto diverso: essi appaiono di forma poligonale, con protoplasma privo affatto di granuli, chiaro, trasparente, come vuotatosi completamente del suo contenuto, in modo che della cellula non resta che il nucleo e una sottile lamella protoplasmatica periferica che la delimita dalle cellule vicine. Tale è l'aspetto degli isolotti 7 giorni dopo la legatura dei dotti pancreatici: riassumendo, le alterazioni consistono in una dilatazione notevole dei capillari, in una proliferazione delle cellule connettivali intrinseche dell'isolotto, e in una modificazione dell'epitelio, che assume un orientamento verso i vasi sanguigni e un aspetto chiaramente diversi da quelli riconoscibili in isolotti normali. Se noi ora seguiamo le alterazioni che avvengono in periodi più avanzati, vediamo che il connettivo neoformato delle isole si è trasformato in connettivo adulto, il quale segmenta ogni isola in masse cellulari più piccole, ciascuna delle quali presenta elementi atrofici; ad un periodo ancora più avanzato, la sclerosi, crescendo sempre più, riduce al minimo i residui insulari; così dopo 10 mesi non resta di questi che qualche traccia in forma di cumuli di 3-4 elementi, in istato di forte atrofia; la maggior parte delle isole sono scomparse; eccezionalmente è dato di vedere, esaminando una lunga serie di sezioni, delle isole nelle quali le alterazioni non sono molto gravi, e consistono in una diminuzione totale del volume dell'isolotto, con infiltrazione parvicellare nell'interno del medesimo.

In base a questi risultati io non posso convenire con Schulze e con Sobolew, che gl'isolotti restino normali dopo la legatura del dotto di Wirsung, e che son essi che impediscono la produzione del diabete. Ho voluto eseguire delle ricerche sulla tolleranza degli animali operati, alle iniezioni sottocutanee di glucosio: ho saggiato prima, in animali di controllo, la dose di glucosio necessaria per provocare, iniettata sotto la cute, la comparsa di glucosio nell'urina: orbene gli animali operati, i quali non possedevano più del pancreas altro che i residui da noi sopra descritti, si sono comportati perfettamente come gli animali di controllo. Pure si sarebbe aspettato che, nei primi, questa capacità dell'organismo a trattenere il glucosio fosse almeno notevolmente diminuita, data la grave alterazione delle isole di Langerhans, se veramente fossero queste sole deputate a quella funzione, il cui disordine provoca la comparsa del diabete. Ad ogni modo da queste ricerche risulta che anche la funzione degli isolotti, come quella degli acini pancreatici, può essere soppressa, e perfettamente compensata, quando la distruzione del pancreas avvenga con grande lentezza. Noi non possiamo ancora dire dove e come si stabilisca questo compenso: esso deve certamente esistere, dal momento che si può, col processo della soppressione lenta di tutto il pancreas, evitare sia i disturbi digestivi sia il diabete, i quali seguono invece immediatamente alla soppressione brusca e completa della glandola. Se non che non comprendiamo, dopo questi risultati sperimentali, perchè lo stesso compenso non si stabilisca anche nell'uomo, nei casi di diabete attribuiti ad alterazioni del pancreas, che avvengono pure lentamente, in condizioni cioè favorevoli ad impedire, come avviene nei nostri animali da esperimento, la produzione del diabete.

Prima di finire, accennerò ad un'ultima alterazione da me riscontrata nei

pancreas cirrotici per legatura dei dotti escretori. Già il Tiberti avea recentemente richiamato l'attenzione sull'esistenza, in questi pancreas, di processi rigenerativi, consistenti in una sdifferenziazione di alcune cellule degli acini, le quali, invece di perire, come la maggior parte delle altre, riprenderebbero i loro caratteri embrionali, e ricostituirebbero dei veri acini pancreatici normali. Io non solo posso confermare l'esistenza di questi acini rigenerati a spese delle cellule del parenchima, ma aggiungo d'aver osservato una rigenerazione ancora più estesa a carico delle cellule di rivestimento dei dotti escretori: queste cellule proliferano, si sdifferenziano, si stratificano, formano gettoni pieni che s'avanzano nel connettivo circostante o nel lume dei dotti, in vario modo deformandolo. Ricordo che una rigenerazione del tutto analoga è stata descritta e figurata dal Ribbert, nelle glandole salivari, in seguito alla legatura dei dotti escretori. Tutti questi processi rigenerativi sono soltanto transitori: essi si osservano sopratutto al 20° giorno dalla legatura, poi spariscono a poco a poco.

Non può quindi attribuirsi all'epitelio rigenerato alcuna capacità compensativa della glandola distrutta.

Al mio maestro, prof. A. Bignami, rendo grazie per i consigli e l'aiuto prodigatimi in queste ricerche.

V.

ISTITUTO DI MEDICINA LEGALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI CATANIA
diretto dal prof. PERRANDO

Il reperto del pancreas nell'asfissia meccanica

Ricerche sperimentali ed istologiche

del dott. EMILIO DI MATTEI, docente ed assistente di medicina legale.

In tesi di morte per asfissia, ben poche questioni sono state così analizzate e discusse come quella delle *ecchimosi viscerali*, e nonostante fin dal 1841 — epoca in cui il Bayard richiamava l'attenzione sulle ecchimosi sottopleuriche — ai nostri tempi, sieno state emesse, specialmente in riguardo alla valutazione di dette ecchimosi, non poche teorie ed opinioni, pure si ha sempre avuto motivo di ritenere che l'ultima parola sull'argomento non fosse stata detta.

Abbandonata generalmente l'antica valutazione del Tardieu (1), che delle ecchimosi sottopleuriche voleva fare un segno caratteristico della *soffocazione* o meglio dell'asfissia per occlusione della bocca e delle narici, ed accertato che in tutte le specie di asfissie meccaniche le ecchimosi possono trovarsi come possono pure mancare, oggidì, per verità, non si annette più una grande importanza

alla formazione di esse nella diagnosi dell'asfissia, imperocchè le ecchimosi sottopleuriche — per ripetere le stesse parole dello Strassmann (2) — non provano altro se non che la morte ebbe luogo per paralisi respiratoria, cioè per cessazione della respirazione prima della cessazione del battito cardiaco. Secondo questo autore, perciò, le ecchimosi sottopleuriche sono *senza valore pratico* per la determinazione della causa della morte, e una diagnosi anatomica generica della morte per asfissia non deve in generale esser posta.

In questo giudizio, lo Strassmann è concorde col Filomusi-Guelfi (3), il quale, riassumendo tempo addietro la valutazione delle ecchimosi sottopleuriche nella diagnosi dell'asfissia, ha fatto già notare che le ecchimosi del Bayard non solo non sono esclusive della soffocazione del Tardieu, ma nemmeno sono esclusive delle asfissie meccaniche in genere, e possono appartenere a svariati generi di morte; il che del resto non deve far meraviglia quando si pensi che in essi più o meno sollecitamente può intervenire l'asfissia o possono esistere altre cause di facili emorragie (p. es. la degenerazione grassa dei vasi nell'avvelenamento per fosforo, ecc. ecc.).

Così, il valore delle ecchimosi, considerate da sole, prescindendo da altri fatti, sarebbe ridotto a nulla, perchè la loro presenza come la loro assenza nulla permette di dimostrare, nulla di escludere; e se lo Strassmann ha detto che le ecchimosi sottopleuriche non hanno valore pratico per la dimostrazione della *causa della morte*, il Filomusi-Guelfi (4), in appresso, ha creduto doversi spiegare anche meglio, dichiarando che non hanno valore pratico non solo per la determinazione della *causa prima* della morte (la violenza o il processo morboso), ma nemmeno per la *causa ultima* o il meccanismo della morte.

Però, dove le ecchimosi sembra che acquistino un certo valore pratico, e rivelino per sè stesse qualche cosa, è nei casi in cui esse si trovano, senza traccie di violenza e senza reperti anatomo-patologici di malattie spontanee, in bambini appena nati, maturi o immaturi, con polmoni fetali (asfissia fetale), o con polmoni dai caratteri di eseguita, completa respirazione (soffocazione di Tardieu). Ciò appunto emerge dalla sottile analisi che, in rapporto al significato vero ed al valore pratico delle ecchimosi sottosierose, fa il Filomusi-Guelfi nella sua importante pubblicazione.

Allo stato attuale della questione, dunque, bisogna pur riconoscere che la produzione delle ecchimosi viscerali sia, tra i vari reperti anatomo-patologici della morte per asfissia, uno di quelli che possono, in determinati casi, costituire uno speciale elemento di diagnosi medico-legale.

E' necessario soltanto dare alle ecchimosi il loro giusto significato, perchè se ne possa apprezzare adeguatamente l'importanza diagnostica, coordinando il reperto colle altre risultanze necroscopiche e medico-legali. E che in alcuni casi le ecchimosi sottopleuriche presentino veramente un certo valore diagnostico, risulta chiaro anche da ciò che lo Schulz (5), sebbene non riconosca una grande

importanza alle ecchimosi, pure le giudica « *un interessante reperto* », e che infine lo stesso Strassmann, sebbene alle ecchimosi non conceda affatto valore pratico per la determinazione della causa della morte, pure non nega che esse costituiscano *un reperto meritevole di essere raccolto.*

* * *

Ma, se a questa conclusione ci è permesso oggi di venire in quanto alla valutazione del reperto anatomico delle suffusioni ecchimotiche nella diagnosi dell'asfissia, vediamo ora quale sia la soluzione di quell'altro difficile problema, importantissimo per l'attuale nostro studio, e relativo cioè alla produzione o meno delle ecchimosi nelle varie forme di asfissia per occlusione meccanica delle vie aeree.

E' noto che mentre le ecchimosi si producono quasi costantemente in talune morti per asfissia e di queste rappresentano un reperto tanatoscopico assai comune, invece, in altre morti, come appunto in quella per annegamento, esse costituiscono, secondo alcuni autori, un fatto estremamente raro.

Se il Girard (6) per il primo, e dopo di lui altri sperimentatori (Bergeron e Montano (7), Grosclaude e Descoust (8), ecc.), riuscirono a demolire la erronea affermazione del Tardieu, dimostrando come le ecchimosi sottopleuriche e pericraniche potessero prodursi anche nell'asfissia per annegamento, invece altri osservatori, quali Casper-Liman (9), Ogston (10), Bélohradsky (11), Hofmann (12), Paltauf (13), ecc., avrebbero riscontrato rarissimamente le comuni *ecchimosi asfittiche* nella morte per sommersione.

Nè la rarità della produzione di tali spandimenti sanguigni nella sommersione costituirebbe il solo fatto di rilievo, inquantochè — secondo le osservazioni di Bergeron e Montano, del Paltauf, del Barberini (14), dello Strassmann (15), ecc. — negli annegati, le ecchimosi, quando si trovano, si presentano ancora sotto forma di *macchie* o di *piacche* più o meno ampie ed estese, piuttosto che sotto l'aspetto delle ben note *punteggiature ecchimotiche* (*).

I fatti riferiti erano stati già intraveduti dal Corin (17), il quale, studiando la produzione delle ecchimosi sottopleurali nelle asfissie acute, si domandava giustamente perchè, nella morte per annegamento (la quale non è altro che una speciale forma dell'asfissia meccanica), le suffusioni sanguigne sottopleuriche, oltre che di singolare aspetto, si presentino estremamente rare o manchino addirittura, mentre poi, nelle altre specie di morte per asfissia, si riscontrano quasi

(*) Avendo avuto occasione, altra volta, di intrattenermi su tale argomento, e di portare anche allo studio di esso un modesto contributo di esperienze personali (16), io non voglio qui rientrare nella intricata questione che ora ci occupa, anche per non ripetere resultati e conclusioni che, a suo tempo, ho già reso di pubblica ragione. Procederò, dunque, oltre nell'esame del problema, astenendomi da qualsiasi opinione personale, così come ho fatto testè per l'altro lato dell'argomento, riflettente cioè la valutazione delle ecchimosi.

costantemente. Ma questo autore non approfondiva l'esame della questione: egli accennava soltanto a particolari condizioni che avrebbero potuto fornire il modo di risolverla.

Frattanto, il Corin avendo affermato che la genesi delle ecchimosi sottopleurali nell'asfissia dipende dal simultaneo intervento di un aumento della pressione sanguigna e di uno stato di riposo del polmone, andava indagato se nella sommersione entrassero in azione dei momenti speciali che tali fatti turbassero e modificassero.

In quanto al contegno della pressione sanguigna durante la sommersione, il Pisek (18) nello strangolamento osservò degli enormi aumenti della pressione sanguigna, a differenza dei risultati ora incerti ed ora contradditori che egli ebbe nell'annegamento. Ma Brouardel e Loye (19), in base ai loro esperimenti, poterono concludere che la pressione costante presenta una tendenza ad abbassarsi quasi subito dopo la immersione, e che tale abbassamento si fa in modo rapidissimo durante le due ultime fasi dell'annegamento.

Chi ha portato, in Italia, altro notevole contributo alla soluzione dell'importantissimo problema, è stato il Borri (20), il quale, con ricerche sperimentali sul contegno della pressione sanguigna durante l'annegamento, in rapporto con la produzione delle ecchimosi sottopleurali, è pervenuto alla interessante conclusione che « nelle condizioni comuni nelle quali avviene l'annegamento, non si verifica quell'elevamento notevole e progressivo e duraturo della pressione sanguigna che si produce nelle forme di asfissia meccanica; che anzi quella, considerata complessivamente, mostra una spiccata tendenza ad andare progressivamente abbassando, dato anche che talvolta si possa notare in essa un lieve transitorio elevamento iniziale. Quindi nell'annegamento fa difetto la condizione fisica essenziale per la produzione delle ecchimosi sottopleurali ».

Nell'asfissia per sommersione, dunque, farebbe difetto il principale elemento per la produzione delle ecchimosi viscerali (cioè l'aumento forte e duraturo della pressione sanguigna generale), che si verifica nelle altre forme di asfissia. Ed il Borri soggiunge che, se ben analizziamo la specialità del meccanismo asfittico dell'annegamento in ordine ai possibili aumenti della pressione locale nel sistema della polmonare, noi ci troviamo di fronte ad altri fatti che costituiscono tanti altri elementi i quali, se non ostacolano, certo non favoriscono la produzione delle ecchimosi sottopleurali.

Così, conclude il Borri, da parte del contegno della pressione sanguigna, sia per momenti genetici di indole centrale, sia per effetto di condizioni locali, abbiamo un insieme di fatti che costituiscono tanti elementi differenziali nelle condizioni della circolazione nelle forme asfittiche comuni di ragione meccanica da un lato e nell'annegamento dall'altro; il che può darci modo d'intendere come in quest'ultima forma di asfissia facciano difetto le ecchimosi viscerali in genere e quelle sottopleurali in ispecie, nonostante che in questa forma asfittica si veri-

fichi, per ciò che concerne la qualità del sangue, una condizione favorevole alla loro produzione, vale a dire la *fluidità del sangue stesso* (Corin) per effetto della considerevole diluzione che esso subisce.

* * *

Tempo addietro, in un lavoro sperimentale sull'asfissia per sommersione, accennando alle alterazioni più costanti dei visceri addominali negli annegati, io richiamava in special modo l'attenzione sul reperto del pancreas (21).

Ebbi allora occasione di osservare come — sia nei casi di sommersione lenta, che in quelli di sommersione rapida — con grande frequenza, il pancreas, nei cani (animali d'esperimento), si presentasse molto congesto, con delle macchie ecchimotiche, e spesso spesso con veri infarti emorragici ben caratterizzati, alla coda, al corpo, alla testa, ma evidentemente più numerosi verso i margini che verso il centro.

Questo reperto, dopo quanto sappiamo sulle difficoltà di produzione delle ecchimosi in genere nella morte per sommersione, mi è sembrato abbastanza caratteristico ed interessante per farne oggetto di speciale studio, credendo anche utile accertare se le predette alterazioni fossero esclusive dell'annegamento. A tale scopo, ho intrapreso delle ricerche comparative sul reperto del pancreas in altre forme di asfissia per occlusione meccanica delle aperture e delle vie aeree, ed anche in forme miste di occlusione delle vie aeree e di compressione delle pareti toraciche (impiccamento, strangolamento, soffocazione, ecc.); e dei resultati di tali ricerche qui mi propongo di render subito conto, prima di venire a qualche considerazione di indole generale intorno all'argomento che ci occupa.

Esperimento I. — Cane adulto del peso di kg. 3. 500. Viene impiccato con un laccio formato di una cordicella di canape a nodo scorsoio, avendo legato agli arti posteriori un peso di circa 5 kg. Il laccio cade in corrispondenza del laringe. Sopraggiunge ben presto il periodo di eccitamento, accompagnato da emissione di feci e di urina. Dalla bocca e dalle narici cola abbondante bava spumosa sanguinolenta. Tosto s'inizia il periodo di anestesia con arresto dei moti respiratori, ma con persistenza dei battiti cardiaci. La morte sopravviene in 5 minuti circa.
Necroscopia (eseguita subito dopo la morte). Polmoni congesti e con scarse macchie ecchimotiche sottopleurali verso i margini dei lobi inferiori. Iniettati i foglietti del pericardio; nessuna ecchimosi sottopericardica. Cuore normale di volume; vasi coronarii iniettati; ventricolo destro ripieno di sangue nerastro con scarsi e piccoli grumi. Fegato, milza, reni e vasi peritoneali fortemente congesti. *Pancreas* normale: nessuna macchia ecchimotica.

Esperimento II. — Cane giovine del peso di kg. 3. 000. Viene impiccato nello stesso modo del precedente, facendo cadere il laccio subito al disotto del laringe. Il periodo di eccitamento si inizia con convulsioni dei muscoli addominali e del tronco. Si ha tosto emissione di feci e di urina a spruzzi. Dopo l'arresto

degli atti respiratori, continuano ancora per qualche tempo i battiti cardiaci, irregolari, aritmici e deboli. La morte sopraggiunge in 4 minuti circa.

Necroscopia (eseguita subito dopo la morte). Polmoni congesti e con pochissime ecchimosi sottopleuriche di forma più o meno regolare, e della grandezza di una lenticchia. Cuore normale di volume, con i vasi coronari molto iniettati, ma senza macchie ecchimotiche sottopericardiche. Fegato, milza, reni fortemente iniettati. *Pancreas* lievemente congesto, quasi normale.

ESPERIMENTO III. — Cane giovane del peso di kg. 2.700. Introdotto l'animale in una cassetta di legno, questa viene tosto chiusa ermeticamente con un coperchio, e quindi, per maggior sicurezza che sia ben impermeabile all'aria, viene sotterrata. Non è possibile precisare il tempo che passa, prima che l'animale muoia. Dopo circa due ore e mezza, si procede alla esumazione della cassetta. L'animale vien trovato morto, ma ancora caldo.

Necroscopia (eseguita dopo due ore e mezza dall'inizio dell'esperimento). Polmoni di volume normale, di colorito rosso vinoso, congesti, con tre macchie ecchimotiche sottopleurali in corrispondenza del lobo inferiore destro. Cuore normale di volume; vasi coronarii iniettati; ventricolo destro un po' dilatato e ripieno di sangue nerastro; poche goccie di sangue nel ventricolo sinistro. Nessuna macchia ecchimotica sottopericardica. Congesti il fegato, la milza, i reni. *Pancreas* normale.

ESPERIMENTO IV. — Cagna adulta del peso di kg. 3. 000. L'animale con gli arti posteriori legati viene introdotto in una cassa di legno e coperto con della terra fino all'apertura della cassa; dopo di che questa viene ben chiusa mediante il coperchio. Non è possibile precisare in quanto tempo sopravvenga la morte. Dopo sei ore, scoperchiata la cassa, e tolta la terra contenutavi, l'animale vien trovato nella stessa posizione come fu collocato.

Necroscopia (eseguita dopo sei ore dall'inizio dell'esperimento). Rigidità cadaverica pronunciata agli arti, al collo, alla mandibola. Bocca, narici e dietrobocca pieni di terra. Pupille dilatate, mucose oculo-palpebrali rosse, iniettate e sporche di terra. Polmoni congesti, di colorito rosso-vinoso, diffuso, con qualche macchia d'ipostasi e con poche ecchimosi sottopleuriche, più o meno regolari, e della grandezza di una lenticchia. Foglietti pericardici congesti; scarso liquido nella cavità del pericardio. Nessuna macchia ecchimotica sottopericardica. Cuore destro un po' più dilatato del sinistro e ripieno di sangue nerastro. Fegato, milza e reni fortemente congesti. *Pancreas* congesto; nessuna ecchimosi pancreatica.

ESPERIMENTO V. — Cane adulto del peso di kg. 5. 400. Viene impiccato con una corda di canape a nodo scorsoio, senza alcun peso agli arti inferiori. Più che un vero impiccamento, ha luogo un auto-strangolamento; infatti, l'animale incosciamente si strangola, agitandosi con grande forza e dibattendosi disperatamente. Con l'insufficienza respiratoria, sopraggiunge un periodo di eccitamento violentissimo: le congiuntive si iniettano, gli occhi sembra fuoriescano dall'orbita; la lingua pavonazza pende da un lato della bocca semiaperta e piena di bava spumosa. Notasi emissione di feci e di urina a spruzzi. La morte avviene dopo circa 9 minuti dall'inizio dell'esperimento.

Necroscopia (eseguita 24 ore dopo la morte). Persistente rigidità cadaverica. Pupille dilatate; congiuntive oculo-palpebrali iperemiche. Polmoni un po' ridotti

di volume, afflosciati, di colorito rosso-pavonazzo quasi uniforme, con macchie ipostatiche nelle parti declivi, e senza ecchimosi sottopleurali. Cuore destro ingrandito e ripieno di sangue nero con pochi grumi. Cuore sinistro contratto e con poco sangue. Vasi coronarî appariscenti. Nessuna macchia ecchimotica sottopericardica. Stasi al fegato. Milza e reni fortemente congesti. Nulla al *pancreas*.

ESPERIMENTO VI. — Cane giovane del peso di kg. 3. 800. Viene impiccato col solito laccio formato di una cordicella di canape a nodo scorsoio, avendo legato agli arti posteriori un peso di 5. kg. Non appena sopraggiunge la morte, slegasi il peso degli arti, si toglie il cappio e tosto si sospende l'animale ad una trave per gli arti inferiori, col corpo e con la testa penzoloni all'ingiù. In questa posizione rimane per 24 ore.

Necroscopia (eseguita 24 ore dopo la morte). Persistente rigidità cadaverica. Pieni di sangue i grossi vasi del collo. Ipostasi nelle vene sottocutanee della testa. Ipostasi nei lobi superiori dei polmoni (per la posa speciale dell'animale), e scarse macchie ecchimotiche sottopleurali. Nessuna ecchimosi sottopericardica. Congesti il fegato, la milza, i reni. *Pancreas* normale.

ESPERIMENTO VII. — Cane piccolo, adulto, del peso di kg. 4. 000. L'animale con gli arti posteriori legati e con la bocca libera, vien sepolto vivo in una fossa, profonda circa 65 centimetri, ed appositamente scavata nel terriccio del giardino annesso al laboratorio. Dopo 24 ore dal sotterramento, si procede alla esumazione dell'animale. Questo vien trovato nella stessa posizione in cui fu collocato il giorno innanzi, fortemente irrigidito e col corpo freddissimo. Non è possibile precisare in quanto tempo sia sopraggiunta la morte.

Necroscopia (eseguita 24 ore dopo il sotterramento). Persistente rigidità cadaverica. Pupille dilatate; congiuntive iperemiche e sporche di terriccio. Granuli di terra nella bocca e nelle narici. Ripieni di sangue i grossi vasi del collo. Polmoni congesti, con macchie da ipostasi ai lobi inferiori, e con rare ecchimosi sottopleurali. Foglietti pericardici congesti; poco liquido nella cavità del pericardio. Cuore destro più grande e più ripieno di sangue che il sinistro. Vasi coronarii iniettati. Nessuna macchia ecchimotica sottopericardica. Forte congestione al fegato, alla milza, ai reni. *Pancreas* lievemente congesto.

ESPERIMENTO VIII. — Gatto giovane del peso di gr. 500. L'animale viene introdotto sotto una piccola campana di vetro, la cui base si fa esattamente aderire col fondo di una catinella, in modo da non lasciar penetrare alcuna traccia di aria nell'ambiente della campana. Dapprima i movimenti respiratorî dell'animale sono normali, ma dopo circa tre quarti d'ora si accelerano e divengono irregolari. L'animale perdura circa mezz'ora in tale stato, durante il quale emette urina e feci; quindi la respirazione si fa sempre più rara e superficiale e 40 minuti dopo si arresta completamente.

Necroscopia (eseguita otto ore dopo la morte). Rigidità cadaverica evidente agli arti, al collo, alla mandibola. Polmoni un po' ridotti di volume, di colorito roseo uniforme, e senza ecchimosi sottopleuriche. Cuore destro dilatato e ripieno di sangue; cuore sinistro contratto e vuoto. Nessuna macchia ecchimotica sottopericardica. Fegato, milza e reni congesti. *Pancreas* normale.

ESPERIMENTO IX. — Cagna adulta del peso di kg. 4. 630. Viene impiccata nello stesso modo dei cani precedenti, ma senza alcun peso agli arti posteriori,

e facendo cadere il laccio al disotto del laringe. L'animale emette gridi, si dibatte e si agita disperatamente, agevolando così l'auto-strangolamento. Infatti, più che un impiccamento, ha luogo un vero strangolamento, come nell'esperimento V. Il periodo di eccitamento sopraggiunge violentissimo. Le congiuntive s'iniettano, i globi oculari, arrossati, sembra vogliano fuoriuscire dall'orbita. La lingua sporge dalla bocca semiaperta e piena di bava spumosa. Con le contratture spasmodiche inspiratorie, vien fuori urina a getti. La morte giunge in 8 minuti circa; i moti del cuore si arrestano dopo quelli respiratorii.

Necroscopia (eseguita subito dopo la morte). Il reperto dei polmoni, del cuore, del fegato, della milza, dei reni, è quasi identico a quello dei casi precedenti. Nessuna macchia ecchimotica sottopleurica e sottopericardica. *Pancreas* lievemente congesto.

ESPERIMENTO X. — Cane adulto del peso di kg. 3. 700. Viene impiccato con un peso di kg. 5 legato agli arti posteriori, adoperando per laccio la solita cordicella di canape a nodo scorsoio. La morte sopravviene in 6 minuti circa.

Necroscopia (eseguita 24 ore dopo la morte). I soliti reperti: nulla di notevole. Scarse ecchimosi sottopleurali; nessuna macchia ecchimotica sottopericardica. *Pancreas* normale.

* * *

L'analisi comparativa dei resultati di queste indagini sperimentali e di quelle altre relative all'asfissia per annegamento, di cui ho già accennato sopra, è troppo facile perchè se ne possa subito trarre l'accertamento di fatti di qualche valore. E benchè i presenti esperimenti non si possano dire moltissimi per elevare con certezza di dato anatomico specifico il fatto da me rilevato, pure, in base alle ricerche di cui sopra, si può ammettere che, nelle varie forme di asfissia per occlusione meccanica delle vie aeree, fin qui studiate, non si producono nel *pancreas* alterazioni analoghe a quelle che si riscontrano, con molta frequenza, nello stesso organo degli annegati. Anzi, si può ancora affermare che, nelle predette forme di asfissia, non è dato notare nel pancreas neppure quella forte congestione, che è così comune ai principali organi addominali.

Ma fermiamoci, frattanto, un istante allo esame istologico del pancreas negli annegati. Come altra volta accennammo, le principali alterazioni del detto organo hanno sede negli epitelî glandulari, nei dotti escretori, e nel lasso tessuto connettivo interstiziale e interlobare.

In alcuni casi, si nota una iperemia semplice dei vasi del tessuto connettivo e della rete vascolare che circonda i tubuli escretori e i lobuli, mentre che le cellule glandulari sembrano alcune rigonfiate, altre compresse, con contorni indecisi, con protoplasma poco chiaro disseminato di granulazioni che rendono poco visibile il nucleo; il quale si trova schiacciato verso la periferia della cellula e si mostra poco colorato.

In altri casi, si notano delle zone in cui il tessuto interacinoso è infiltrato di corpuscoli rossi del sangue; gli epitelî sono tumefatti e fortemente granulosi.

Vi sono infine zone in cui gli acini appaiono alcuni completamente disfatti, con gli epitelî ridotti in un detrito finamente granuloso, ed altri col piccolo lume ripieno di globuli rossi e di detrito sanguigno.

In alcune zone ove le emorragie sono piuttosto estese, non è più possibile riconoscere la struttura dell'organo; sono scomparsi e ridotti in buona parte a detrito gli epitelî dei lobuli; mentre altri, che hanno perduto i loro caratteri morfologici, sono conglobati in mezzo ad un detrito ematico granuloso. I setti connettivali interlobulari sono dilatati per versamento sanguigno, il quale si fa strada tra le fibre del connettivo stesso e intralobulare. I piccoli, i medî e i grandi dotti pancreatici, sono pure essi ripieni di sangue; alcuni hanno l'epitelio sfaldato, impigliato in mezzo al detrito e costituente come un vero zaffo in cui vi è commisto il prodotto di secrezione glandulare che è coagulato.

Il versamento sanguigno è anche notevole nella guaina connettivale dei condotti escretori e nel tessuto connettivo interlobare.

Nei punti periferici dell'organo, dove si notano macroscopicamente gl'infarti, il tessuto pancreatico appare distrutto completamente, infiltrato notevolmente di sangue, e della struttura dell'organo si rendono visibili solo i setti connettivali, i quali ora sono appiattiti, ora appariscono come sfibrati. Degli epitelî, che sono irriconoscibili, non si rileva altro che elementi disfatti e ridotti a detrito.

* * *

Dopo la soluzione data al problema dell'assenza delle ecchimosi viscerali nell'asfissia per sommersione, e dopo le interessanti conclusioni del Borri sul contegno della pressione sanguigna durante l'annegamento in rapporto con la produzione delle ecchimosi *asfittiche*, certamente i fatti anatomo-patologici, da me registrati, se possono acquistare una speciale importanza, diventano anche di non troppo facile interpretazione.

Ed invero se, come osserva il Borri, immediatamente in seguito alla sommersione non si ha che un lieve e transitorio rialzo della pressione sanguigna, e se ancora minore è il significato di tale rialzo della media di pressione costante — ove si ponga mente ad un fatto già segnalato da Brouardel e Loye e confermato dallo stesso Borri, cioè a dire al rallentamento in frequenza delle rivoluzioni cardiache ed al consensuale ringagliardimento dell'energia sistolica— parrebbe che la produzione delle *ecchimosi pancreatiche* dovesse verificarsi assai difficilmente e con estrema rarità nell'annegamento, ed essere invece un fenomeno molto comune alle altre forme di asfissia meccanica, nelle quali appunto le ecchimosi viscerali in genere costituiscono, al dire degli autori, un reperto tanatoscopico comunissimo.

Del resto, anche a prescindere dal coefficiente testè accennato, e di cui pur va tenuto conto nel giudicare dell'andamento della pressione, altri fatti, messi in rilievo dal Borri, mentre da un canto attestano che nell'annegamento la pressione sanguigna segue un andamento assai differente da quello che essa segue nelle forme di asfissia meccanica, dall'altro lato non fanno che escludere nella asfissia per sommersione il concorso dei principali elementi per la produzione delle ecchimosi viscerali.

Tutto sommato, dunque, il reperto del pancreas nell'asfissia per annegamento di fronte al reperto negativo dello stesso organo nelle altre forme di asfissia meccanica, diventa sempre tanto più importante, quanto più vediamo facilmente prodursi nell'un caso delle alterazioni anatomiche che per ovvii motivi dovrebbero con maggiore facilità e con maggior ragione riscontrarsi negli altri casi di asfissia, mentre, per lo contrario, in questi non si verificano.

Ma, frattanto, poichè i fatti, nel modo più chiaro e più positivo, dimostrano la frequente formazione delle *ecchimosi pancreatiche* nell'asfissia per annegamento, è necessario ammettere che, in questo genere di morte, delle particolari condizioni si verifichino e delle speciali cause agiscano evidentemete alla patogenesi del fenomeno.

Non havvi dubbio che i momenti etiologici di questo debbano essere diversi ed intimamente collegati tra di loro; e certo è che essi devono andare essenzialmente ricercati nei disordini delle funzioni circolatoria e respiratoria. Non si potrebbe, infatti —ove per poco cercassimo di ricondurre alle sue fonti fisiologiche il fenomeno anatomico delle ecchimosi in genere— non convenire col Pellacani (22) che, alla produzione di esso, debba contribuire l'aumento della pressione generale sanguigna, gli aumenti locali della pressione stessa, i disordini del circolo cardiaco-polmonare, le contrazioni generali muscolari, ecc.

Ora, senza essere troppo esclusivisti come il Lukomsky (23), che accordava la massima importanza alle convulsioni respiratorie, specie a carattere espiratorio, ovvero come il Legroux (24) che, contestando tale fatto, vedeva invece una importanza grandissima soltanto nella elevazione della pressione sanguigna, noi crediamo che, alla produzione delle *ecchimosi pancreatiche* nell'annegamento, contribuiscano in special modo i seguenti fattori: 1° un aumento, sia pure lieve e transitorio, della pressione endo-addominale; 2° gli sforzi espiratori e le contrazioni dei muscoli in generale, e di quelli addominali e del diaframma in ispecie. A questi particolari momenti genetici va aggiunto, secondo il nostro modo di vedere, un altro fattore importantissimo: quello della qualità del sangue, cioè della fluidità del sangue stesso per effetto della considerevole diluzione che esso subisce nell'annegamento, condizione questa, senza dubbio, assai favorevole alla produzione delle ecchimosi. Finalmente, non siamo lontani dall'ammettere che, alla produzione del fenomeno, debba anche contribuire un ultimo fattore,

d'ordine puramente anatomico: quello cioè inerente alla situazione e rapporti anatomici, ed alla speciale consistenza e struttura della glandola pancreatica.

Infatti quando si ponga mente che il pancreas, posto profondamente nell'addome, per la sua speciale forma allungata, è unito agli organi vicini per numerosissimi vasi che scorrono da un viscere all'altro e da pieghe del peritoneo; quando si pensi che i suoi maggiori e più intimi rapporti sono con i principali vasi intraaddominali (v. splenica, mes., sup., v. porta, art. e plessi mesent., v. cava inf., aorta addom., vasi splenici, art. celiaca, ecc.); quando si pensi che i vasi dell'organo stesso sono numerosi e che in esso si svolgono formando reti molto complicate, i cui ramuscoli terminali hanno intimo rapporto col lume glandolare e con gli epiteli; quando si ponga mente alla struttura molle e granulosa della sostanza costituente la glandula, i cui lobuli non sono fittamente stipati ma quasi circondati e separati da tessuto connettivo lasso con zolle adipose, ricco di vasi e facilmente friabile, connettivo che serve di sostegno ai vasi stessi; quando si pensi alla fine struttura delle cellule glandulari e dei condotti escretori, i quali formano una rete di canali paragonabile a quella dei canalicoli biliari intralobulari, cioè una rete completa attorno le cellule glandulari (Lungerhans, Saviotti, Giannuzzi); quando infine si tengano presenti queste particolarità di rapporti e di struttura dell'organo, si può facilmente argomentare come, qualunque esquilibrio di pressione endoaddominale che modifica o perturba la pressione vasale nei visceri e negli organi della cavità, debba, per gli intimi rapporti vasali accennati, far risentire gli effetti sul pancreas, il quale, a sua volta, per le ragioni predette, deve determinare quei disturbi idraulici che, dalle semplici iperemie, vanno alle infiltrazioni emorragiche, alle macchie ecchimotiche, agli infarti.

Non assottiglio la questione fino allo studio della importanza o meno che può, in questi casi, avere il fatto della diversa funzionalità dell'organo negli animali a digiuno, o a digestione incipiente, o inoltrata, a causa di un maggiore afflusso di sangue nell'organo stesso per fatto d'iperemia fisiologica, come momento predisponente, perchè ciò non avrebbe valore alcuno di fronte alla gravità dei disturbi circolatori ed ai fatti anatomici sopraccennati.

***

Prima di terminare, non possiamo a meno di ricordare che, se i risultati delle osservazioni nell'uomo saranno per confermare quelli delle ricerche sperimentali, non sarà forse vana pretesa il credere che i fatti anatomo-patologici, segnalati nella presente nota, potranno costituire, in determinati casi, uno speciale elemento di diagnosi medico-legale, non del tutto privo d'interesse per la pratica forense.

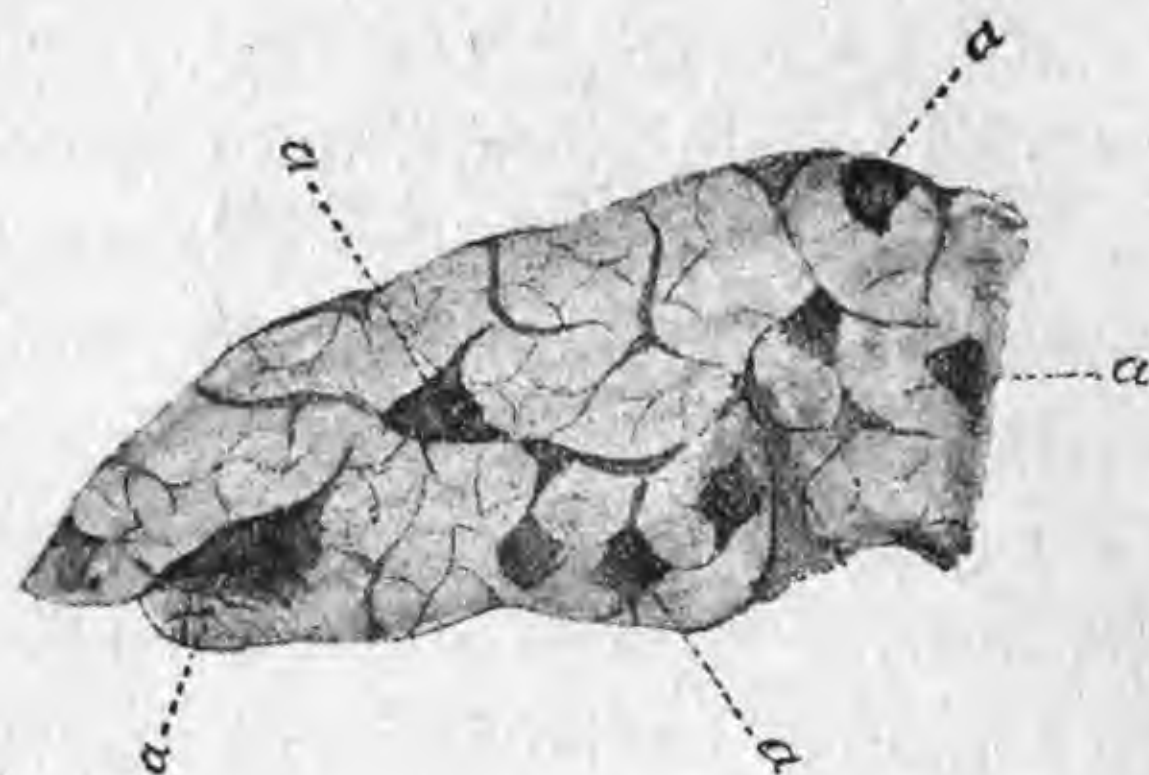



Fig. I. — Porzioni di pancreas di cane con focolai emorragici (*a*, *a*, *a*, *a*...) disseminati alla superficie. — Pezzi conservati in alcool.

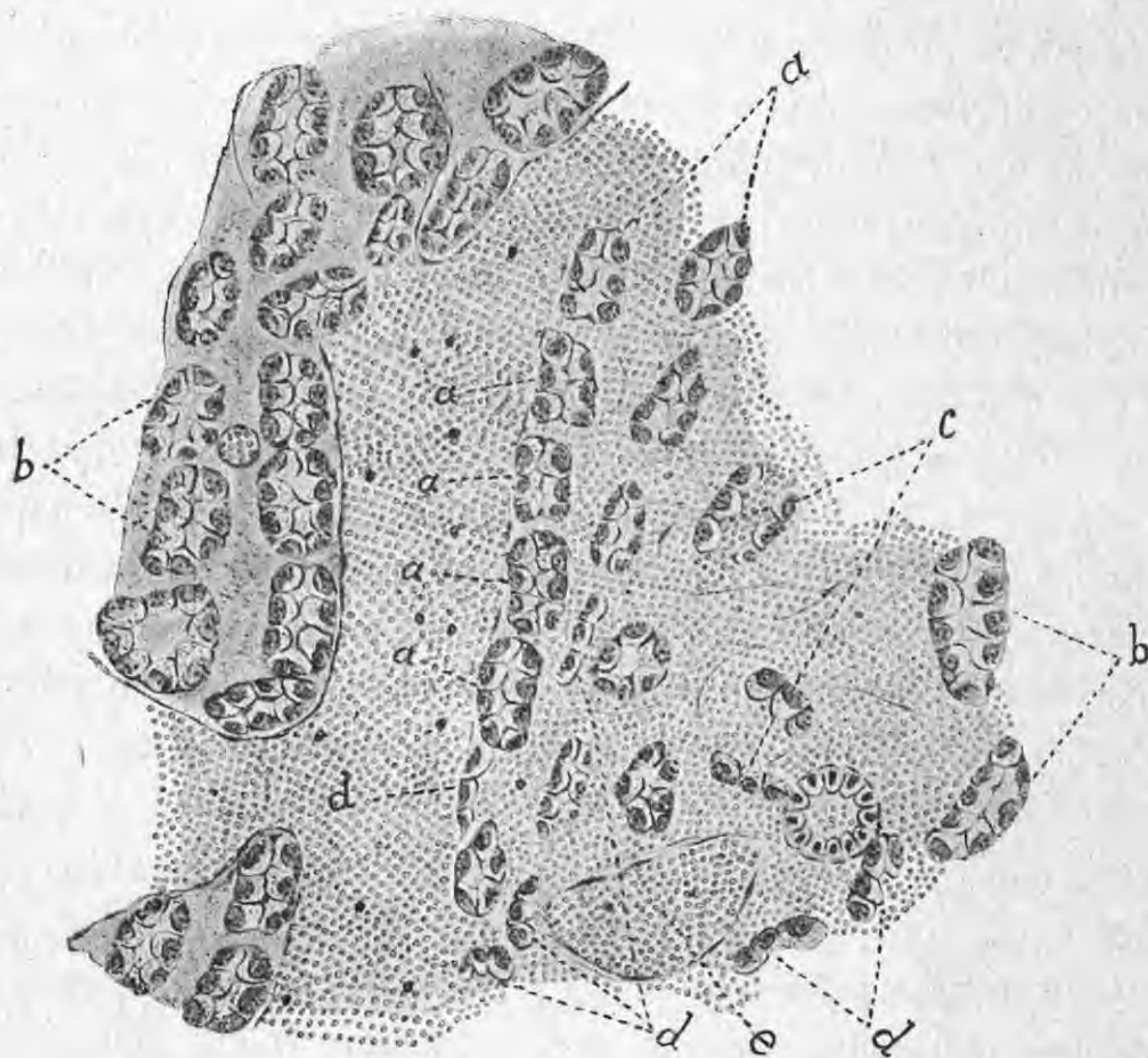



Fig. II. — (Kor. Oc. 3, Ob. 5). Infiltrazione emorragica nel tessuto glandulare.

a) Acini distaccati fra loro e compressi per lo stravaso.

b) Cellule granulose con nuclei rigonfiati che occupano buona parte del corpo cellulare.

c) Acini ripieni di globuli sanguigni ed in incipiente disgregazione.

d) Acini completamente disgregati e ridotti a poche cellule.

e) Vasi sanguigni dilatati e congesti.

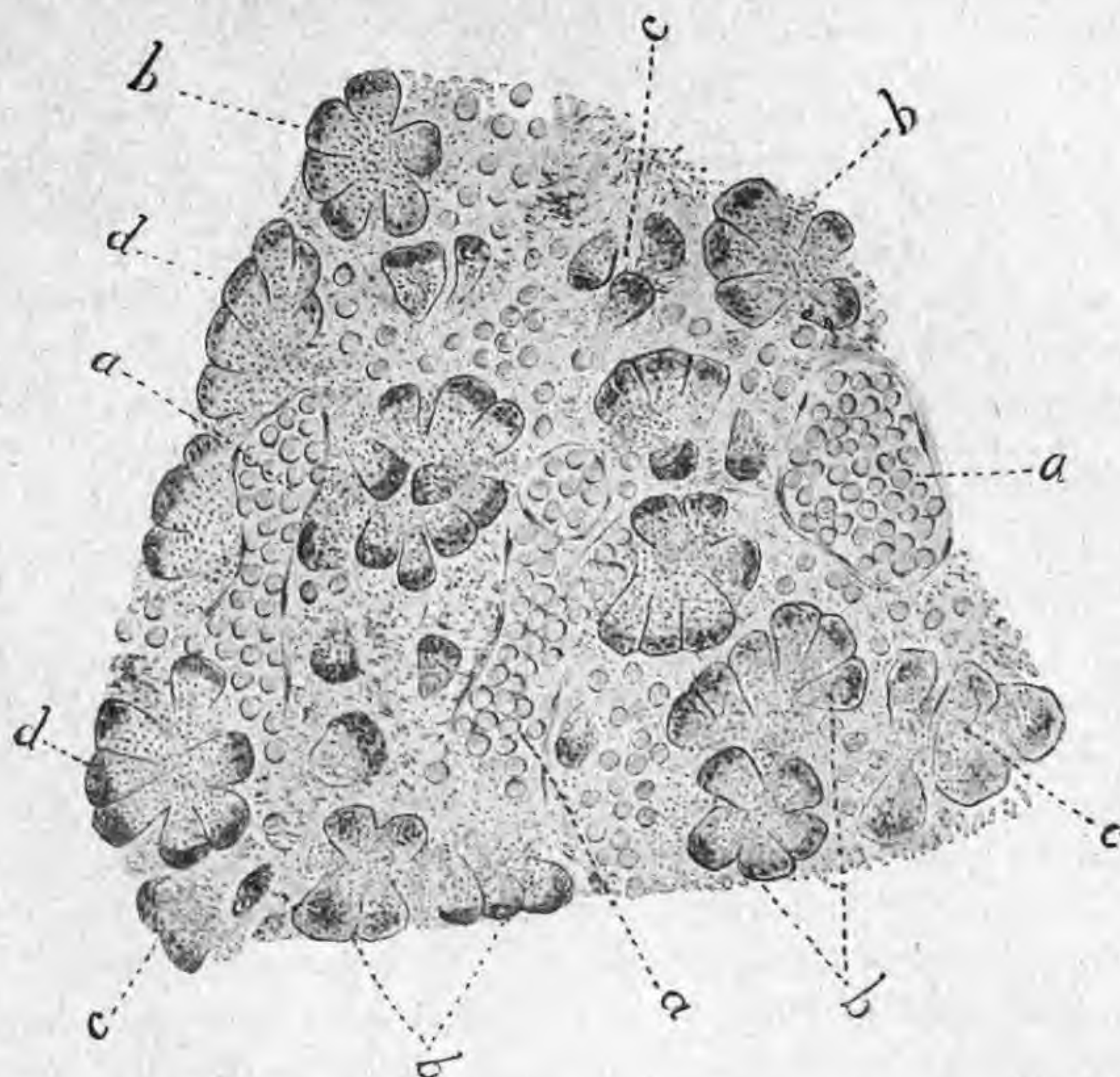



FIG. III. — (Kor. Oc. 2, Ob. 8). Infiltrazione emorragica nel tessuto glandulare.

a) Vasi molto congesti.

b) Acini in via di disgregazione con cellule rigonfiate e nuclei molto granulosi e ridotti a detrito.

c) Cellule disgregate ed in necrosi.

d) Acini disgregati con nuclei schiacciati, addossati alla periferia della cellula ed in via di disgregazione.

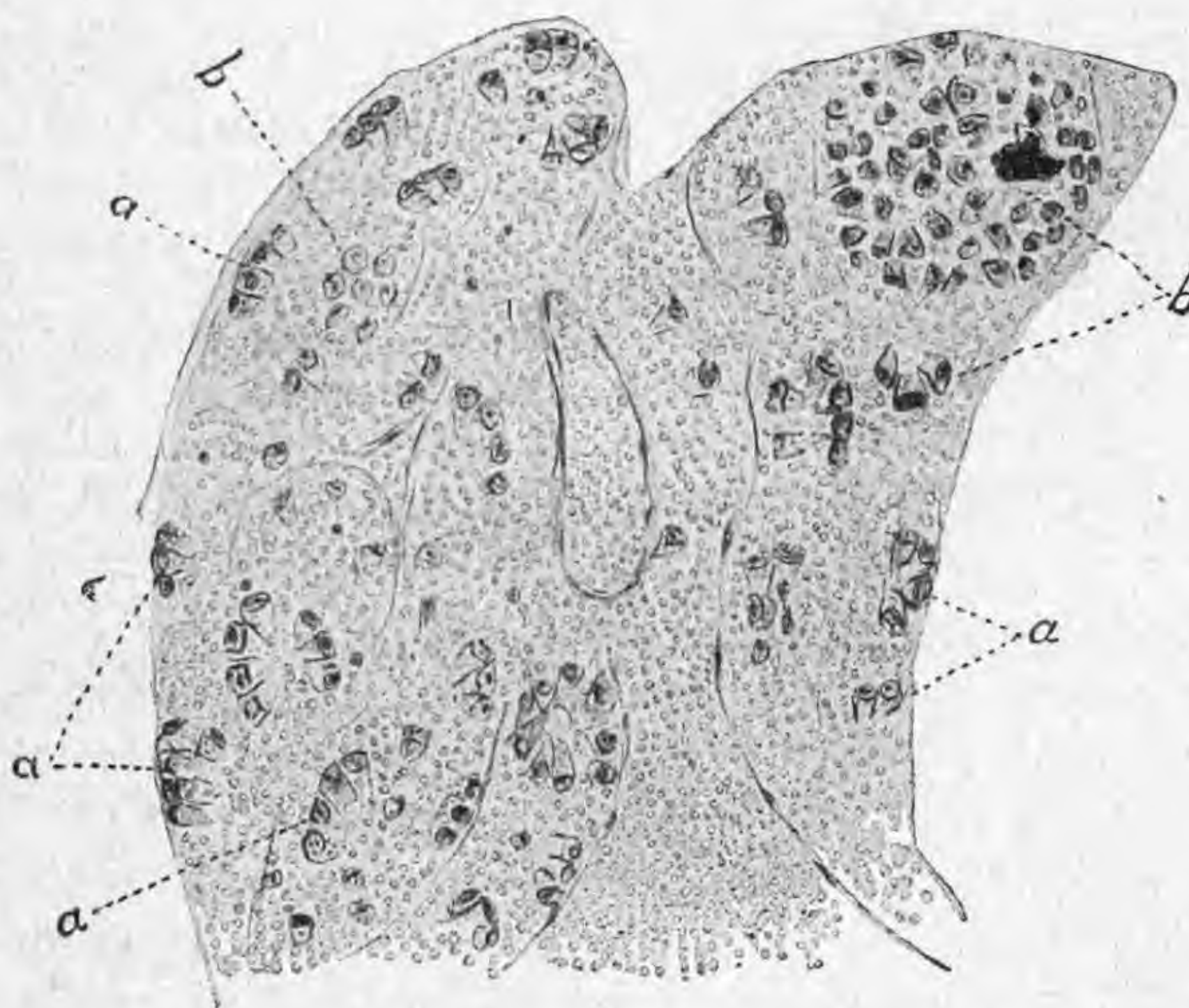



FIG. IV. — (Kor. Oc. 3, Ob. 5). Infiltrazione emorragica grave con distruzione quasi completa del tessuto glandulare.

a) Acini completamente disgregati.

b) Cellule sfaldate in via di necrosi.

AUTORI CITATI.

1. TARDIEU. *Des signes de la mort par suffocation comparés à ceux de la mort par submersion, par pendaison et par strangulation.* Annales d'Hyg., etc., IV, 1855.
2. STRASSMANN. *Die subpleuralen Ecchymosen und ihre Beziehung zur Erstickung.* Viertelj. f. g. M. 1898, april, S. 241.
3. FILOMUSI-GUELFI. *Sulle morti per asfissia in generale.* La Clinica moderna. An. I, 1895, n. 9, 10 e 11.
4. FILOMUSI-GUELFI. *Sulle ecchimosi sottosierose nelle morti per asfissia.* Giornale di med. leg. An. VI, n. 4, luglio 1899.
5. SCHULZ. *Ueber ein neues Strophantinpräparat un die Beziehungen der subpleuralen Ecchymosen zum primären Herztod.* Viertelj. f. g. M. april 1899, S. 252.
6. GIRARD. *De la mort par submersion*, etc. Journal de méd. de l'Isère, 1876.
7. BERGERON e MONTANO. *Recherches expérimentales sur la mort par submersion.* Annales d'Hyg. publ. etc., 2ª serie, XLVIII, 1877.
8. GROSCLANDE e DESCOUST. Cfr. LEGROUX. *Du rôle des ecchymoses sous-pleurales dans la médecine légale.* Annales d'Hyg., publ. etc. 2ª serie, L, 1878.
9. CASPER-LIMAN. Handbuch der gerich. Med. 1871.
10. OGSTON. Brith. med. Journal. Lectures of medical Jurispr. 1878.
11. BÉLOHRADSKY. *Morte per annegamento*, in MASCHKA. Trattato di med. leg.
12. HOFMANN. Lehrbuch der ger. Medicin.
13. PALTAUF. *Ueber den Tod durch Ertrinken.* Wien, 1888 e Berliner Klin. Wochenschr., 1893, n. 13.
14. BARBERIN. *De la mort par submersion.* Arch. de l'Anthropologie criminelle, T. VIII, 1893.
15. STRASSMANN. Lehrbuch der ger. Medicin, 1895.
16. DI MATTEI. *Della morte per annegamento con speciale riguardo alle ricerche crioscopiche.* Catania, 1904.
17. CORIN. *Recherches sur le rôle de la fluidité du sang dans la génèse des ecchymoses sous-pleurales.* Arch. de Physiol., XXV, 1893. — *Sur le mécanisme de la production des ecchymoses sous-pleurales dans l'asphyxie aiguë.* Ib., XXVI, 1894. — *Zur Lehre der Erstickungs-ecchymosen.* Viertelj. f. g. M. 3 F., Bd. XI, 1896. — *La valeur médico-légale des ecchymoses sous-séreuses.* Annales de la Soc. de méd. lég. de Belgique, 1897.
18. PISEK. *Ueber die feineren Vorgänge am Herzen während des Erdrosselns und Ertränkens.* Przeglod lekarski, 1882, e Virchow's Jahresber., 1882.
19. BROUARDEL e LOYE. *Recherches sur la respiration pendant la submersion.* Arch. de Physiol. XXI, 1889. — *Rech. sur la circolation pendant l'asphyxie par la submersion.* Ib. — *Rech. sur le moment de l'entrée de l'eau dans le poumons des noyés.* Ib.
20. BORRI. *Sul contegno della pressione sanguigna durante l'annegamento in rapporto con la produzione delle ecchimosi sottopleurali.* Sperimentale. Archivio di Biologia, An. L, f. 3°.
21. DI MATTEI. Cfr. l. c., pag. 216.
22. PELLACANI. *Fisiopatologia generale delle asfissie.* Collez. italiana di letture sulla medicina. Serie III, 1883.
23. LUKOMSKY. *Tardieu's Flecke bei Erstichung.* Viertelj. f. g. M., N. F., XV, 1870.
24. LEGROUX. *Du rôle des ecchymoses*, etc. Annales d'Hyg., etc., 2ª serie, L, 1878.

Tip Nazionale di G. Bertero e C. L. POZZI, resp.
(45)

Anno XII. Roma, dicembre 1905 Vol. XII-M. (fasc. 12, *fine*).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

LABORATORIO DI PATOLOGIA GENERALE

diretto dal prof. A. BIGNAMI

Sulla ipertrofia polmonare

Nota preliminare per il dottor R. TARANTINI.

Nella letteratura medica non è facile leggere della ipertrofia polmonare: i pochi autori che ne fanno qualche cenno sono per lo più non recenti (Laennec, Andral, Ziemssen, Frey, Foerster, Ziegler, Rokitansky, ecc.) e o negano l'ipertrofia vera polmonare o la descrivono in tal modo da essere chiaro come la confondessero con altri processi e specialmente con l'enfisema. Orth intorno allo stesso argomento così si esprime: « Benchè i polmoni appartengano alle glandole epiteliali e si sviluppino secondo lo stesso tipo che le altre, pure a causa della loro funzione occupano un posto così eccezionale che *a priori* si potrebbe attendere che essi si comportassero, in riguardo dei disturbi progressivi di nutrizione, diversamente delle altre glandole. Ciò vale principalmente per le ipertrofie, le quali appunto si incontrano in modo tipico come ipertrofie funzionali vicarianti. Ma il polmone non è punto adatto ad una ipertrofia funzionale vicariante, perchè ad ogni distruzione di parenchima respirante altre sezioni di polmone

entrano compensatoriamente in funzione in quanto che esse assumono in sè quell'aria che dovrebbe penetrare in quelle parti, ma con questo compenso non è congiunta una elevazione della funzione ed un aumento di tessuto, anzi al contrario può accadere una diminuzione di tessuto, un'atrofia ». Conclude poi ammettendo che in certi casi speciali possa avvenire la neoformazione di tessuto tipico polmonare e che la dilatazione del polmone debba spiegarsi con un aumento del numero degli alveoli, e possa ciò avvenire nella vita intrauterina. « Poichè i polmoni si sviluppano come altre glandole epiteliali, e poichè in queste glandole le neoformazioni vicarianti generalmente partono dalle cellule epiteliali e si dirigono secondo il tipo dello sviluppo embrionale, così pure anche per il polmone bisogna fare una simile supposizione.» (1).

Un'affermazione precisa sulla possibilità di una ipertrofia polmonare fa in una breve comunicazione l'Haasler (2), il quale riferisce di avere una sola volta su sei animali da esperimento ottenuta l'ipertrofia compensativa del polmone. Però a questa breve asserzione nulla aggiunge del metodo seguito o delle osservazioni fatte, nè dà conto delle ragioni che lo indussero a ritenere d'aver, in quel caso, ottenuto l'ipertrofia.

Mentre dal lato anatomo-patologico le idee non erano, come sarebbe stato desiderabile, precise, Bignami fondandosi sopra alcune osservazioni cliniche aveva acquistato la convinzione che anche nel polmone in condizioni opportune potesse svolgersi un processo di ipertrofia. Egli infatti in parecchi casi nei quali per svariati processi morbosi un polmone fin dalla età infantile o giovanile era divenuto atrofico, sull'altro aumentato di volume e che aveva dilatato il torace corrispondente, non trovò i segni fisici dell'enfisema, chè anzi invece della diminuzione delle escursioni dei margini polmonari riscontrò una esagerazione. Questa maggiore ampiezza delle escursioni respiratorie polmonari non potendo essere spiegata che coll'ammettere un compenso anatomico e funzionale dà la ragione della sua convinzione e spiega l'interesse dello studio su tale argomento che a me affidò.

Intrapresi allora una serie di ricerche in parte anatomo-patologiche e in parte sperimentali, delle quali riferirò in succinto i risultati principali.

Per prima cosa incominciai a studiare sistematicamente sezioni di polmoni che per vizi valvolari, specialmente mitralici, fossero già da tempo in congestione cronica passiva (indurimento bruno). E poichè in questi casi l'ostacolo maggiore alla buona funzionalità dei polmoni doveva essere dato da quella speciale rigidezza in cui essi vengono a trovarsi per il turgore dei vasi dilatati, mi occupai specialmente di ricercare le alterazioni del tessuto elastico.

Nei preparati microscopici di questi polmoni, in parte colorati con i comuni metodi, in parte con i metodi di Weigert e di Unna, si nota un aumento notevolissimo di tessuto elastico dimostrabile in tutti i punti dove normalmente si

---

(1) Orth. *Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie.* Band I, pag. 493.

(2) Haasler. *Ueber compensatorische Lungenhypertrophie.* Deutsche Medicinische Wochenschrift, 1892, pag. 267.

ritrova e sopratutto nelle pareti vasali; ed inoltre è possibile scorgere un cospicuo aumento delle fibre muscolari liscie (1) che in alcuni punti costituiscono un cercine robusto alla base dell'alveolo, mentre alcune di esse ne risalgono la parete. Questo sviluppo considerevole che assume nell'indurimento bruno il tessuto elastico e muscolare si deve giustamente ritenere come un compenso per il quale il polmone si trova in condizioni più opportune per liberarsi del sovraccarico di sangue (2).

Permanendo d'altra parte, per il vizio cardiaco, le condizioni che determinarono l'iperemia passiva, si comprende come questo compenso abbia un valore relativo e solo parzialmente raggiunga lo scopo.

Acquistata con l'esame di questi preparati la certezza che nel polmone fossero possibili fatti di compenso relativi ad un ordine di fatti patologici, mi accinsi a ricercare se un polmone in *toto* fosse capace di ipertrofizzarsi compensatoriamente quando l'altro tutto o in gran parte venisse distrutto. Incominciai allora a sperimentare in giovani conigli con lo scopo di abolire completamente la funzione di un polmone, e perciò in una prima prova tentai di passare un laccio intorno al bronco destro insieme con i vasi; ma gli animali, così operati, immediatamente dopo brevi scosse clonico-toniche generali cessarono di vivere. Questo risultato sfavorevole più che alla replezione del piccolo circolo o alla istantanea limitazione della superficie respiratoria fu attribuito ad un maltrattamento dei tessuti e degli organi circostanti non potendosi per la ristrettezza del campo esercitare un accurato controllo.

Queste esperienze in parte modificate furono già praticate dal Biondi (3), ma con altro intendimento, perchè egli si proponeva ricercare se nell'uomo fosse possibile (come poi tentò di fare) resecare o asportare un polmone e quale dovesse essere il metodo.

In seguito per riuscire più facilmente al mio scopo mi servii di un altro metodo che brevemente descriverò. Sul torace di destra praticavo un taglio dorsolaterale lungo circa due centimetri, a tutto spessore fino alle costole: con una forbice smussa sezionavo trasversalmente una o due costole ed aprivo la pleura, quindi, mentre un assistente divaricava i margini, con una pinza anatomica le cui branche erano protette con cautchouc, afferravo quanto più di polmone po-

---

(1) Il Prof. Marchiafava nelle sue lezioni di Anatomia Patologica varie volte, in casi d'indurimento bruno di polmoni, ha avuto occasione di dimostrare agli studenti l'aumento delle fibre muscolari liscie.

(2) Avevo già compiuto queste ricerche quando lessi il lavoro di Richard Millse sull'aumento del tessuto elastico nella congestione cronica passiva del polmone. Col suo lavoro, corredato di belle figure, dimostra l'aumento costante del tessuto elastico in tutti i casi (che sono parecchi) da esso studiati ed interpreta la speciale rigidità del parenchima polmonare nell'indurimento bruno come dovuta all'aumento del tessuto elastico che avrebbe per scopo di impedire il collasso degli alveoli nel passaggio d'aria (*The increase of Elastic Tissue in the Lung in chronic passive congestion.* From 1901).

(3) BIONDI. *Estirpazione del polmone.* Giornale internazionale di scienze mediche, an. IV. — ID. *Contributo alla chirurgia polmonare.* Clinica Chirurgica, n. 10, 1895.

tessi e al disopra passavo un laccio di seta che stringevo convenientemente ma non tanto da lacerare il delicatissimo tessuto. Dopo aver riposto il polmone nel cavo pleurico, passavo alla sutura che facevo in due piani, uno pleuro-costo-muscolare, l'altro cutaneo-aponeurotico, e quindi alla protezione col collodion. Subito dopo l'atto operativo gli animali erano intensamente dispnoici e cianotici, ma dopo pochissimi giorni questi disturbi sparivano e poco per volta l'animale, riacquistata la sua vivacità, tornava a correre come gli altri. Con questo metodo ottenni una serie di animali sui quali praticai l'osservazione anatomica incominciando a sacrificarli da 10 giorni dopo l'atto operativo fino ad alcuni mesi.

Ho potuto constatare i seguenti fatti principali che, per ciò che concerne la osservazione macroscopica, non differiscono da quanto aveva osservato il Biondi e cioè:

1° Aumento dell'ampiezza toracica di un lato, diminuzione di quello opposto operato;

2° il polmone legato si trasforma in una massa necrotica di aspetto caseoso;

3° il polmone superstite è considerevolmente aumentato di volume, di colorito roseo pallido e gli alveoli lungo i margini sono fortemente distesi così che appaiono come bollicine trasparenti;

4° dilatazione ed ipertrofia del ventricolo destro.

Nello studio di sezioni microtomiche in parte colorate con i comuni metodi, in parte con metodi speciali per mettere in evidenza le fibre elastiche (Weigert, Unna) ho notato i seguenti fatti:

1° gli alveoli appaiono ingranditi con le pareti ben costituite sia nel rivestimento epiteliale che nel sostegno;

2° le pareti vasali sono notevolmente ispessite;

3° vi è aumento considerevole di tessuto elastico in tutti i punti dove normalmente si trova: è importante lo speciale sviluppo che l'apparecchio elastico assume a livello degli alveoli a cui costituisce all'intorno una solida rete e delle pareti vasali in cui forma spesse e robuste membrane;

4° le fibre muscolari lisce non solo sono aumentate nei bronchi e nei vasi, ma sono anche evidenti lungo i setti interalveolari;

5° in sezioni colorate col metodo di Flemming alla safranina 0 e con quello del Bizzozzero, appartenenti agli animali sacrificati dopo 10 o 15 giorni si trovano alcune cellule in cariocinesi.

Se ora noi indaghiamo le conseguenze che il nostro atto operativo deve apportare nell'economia polmonare e le valutiamo alla stregua delle osservazioni fatte, possiamo facilmente dedurre che le modificazioni avvenute nel polmone superstite costituiscono un vero compenso anatomico. Infatti coll'escludere un polmone dalla funzione, le principali perturbazioni che noi causiamo sono due:

1° la soppressione di una vasta superficie respiratoria;

2° la soppressione di un letto vasale importantissimo.

Per ciò che concerne la limitazione del campo respiratorio si deve ritenere che in sulle prime il compenso sia solo funzionale e sia costituito dal lavoro

maggiore cui soggiace il polmone rimasto a funzionare. E che l'aumento di frequenza e d'intensità degli atti respiratorî possa sopperire ai bisogni immediati s'intende facilmente quando si ricordi che con un profondo atto inspiratorio si può introdurre una quantità d'aria sei volte maggiore del normale. Coll'andare del tempo il compenso diventa anatomico e difatti noi vediamo comparire nuovi elementi (come deduciamo dalle numerose figure cariocinetiche), il lume degli alveoli viene ampliato e nello stesso tempo lo sviluppo considerevole del tessuto elastico può far supporre che un polmone così riccamente dotato possa dilatarsi al di là della norma nelle ispirazioni e ritrarsi in proporzione nelle espirazioni.

Per interpretare le conseguenze della chiusura dei vasi polmonari ricorderò l'esperienze di Lichtheim il quale dimostrò che dopo l'esclusione di tre quarti del letto vasale polmonare la pressione carotidea non varia.

Se in queste condizioni sperimentali la pressione carotidea non aumenta bisogna ritenere che nell'unità di tempo la massa sanguigna che passava attraverso tutto il circolo polmonare passi ora attraverso ciò che resta pervio dei vasi. E questo appunto accade, reso possibile dalla dilatazione vasale e dal sopralavoro del cuore destro che impiega la propria energia di riserva. Mentre però il cuore destro da prima si adatta alle maggiori esigenze aumentando la energia delle singole contrazioni e sopratutto il numero delle sistoli nelle unità di tempo, poco alla volta finisce coll'ipertrofizzarsi ed in questo modo viene stabilito il compenso duraturo.

Ciò che segue nei vasi non è dissimile a ciò che segue nel cuore, perchè mentre essi da prima si lasciano distendere dal maggiore afflusso di sangue, in seguito si ipertrofizzano anche essi come dimostra l'aumentato spessore della tunica media e secondariamente anche dell'intima. Dai preparati miei si rileva appunto che nel polmone superstite all'esclusione dell'altro, avvengono tutte quelle modificazioni che sono necessarie a compensare la diminuzione della superficie respiratoria e del letto vasale, i quali due fatti abbiamo ammesso essere d'importanza capitale nel caso della soppressione di un polmone.

Nello stesso tempo che conducevo queste esperienze, assistendo alla necroscopia d'infermi morti all'ospedale di Santo Spirito notai due casi che mi parvero di un certo interesse per l'argomento di cui mi occupavo. In uno dei casi si trattava di un cadavere in cui un polmone era sclerotico, diminuito di volume e di peso (460 gm.), mentre l'altro era aumentato di volume e di peso (910 gm.); nell'altro caso si trattava di un polmone in cui la sclerosi per bronchiettasie, era limitata a due lobi mentre il terzo era notevolmente ingrandito. L'osservazione microscopica delle sezioni di questi polmoni nelle parti che si potevano presumere ipertrofiche collima perfettamente coi risultati ottenuti negli animali da esperimento: si trova cioè: ispessimento delle pareti vasali; aumento notevole delle fibre muscolari liscie e delle elastiche. Concludendo si può affermare:

1º in alcune condizioni patologiche si può avere nel polmone una ipertrofia limitata a singoli tessuti;

2º in individui giovani nei quali o per malattie del polmone o della pleura

venga diminuito ed impedito stabilmente il lavoro di un polmone, l'altro può ipertrofizzarsi compensatoriamente;

3° non è escluso che all'ipertrofia possa seguire un enfisema il quale starebbe a rappresentare lo scompenso, nello stesso modo che il cuore ipertrofico può dilatandosi divenire insufficiente.

4° mettendo fuori funzione un polmone in giovani animali si ha un'ipertrofia compensativa dell'altro polmone. Essa si manifesta con aumento delle fibre elastiche e muscolari liscie, con ispessimento delle pareti vasali e con aumento del lume alveolare: non posso dire con certezza se vi sia formazione di nuovi alveoli.

II.

Istituto d'Igiene della R. Università di Roma
diretto dal prof. Angelo Celli

Ulteriori ricerche sul passaggio degli anticorpi nel sangue dei poppanti e sulla possibilità di un'applicazione clinica (1)

per il prof. FELICE LA TORRE
pareggiato in Clinica ostetrico-ginecologica nella R. Università di Roma, ecc., ecc.

INTRODUZIONE.

Il passaggio degli anticorpi specifici nel latte è un fatto sul quale sono oramai tutti d'accordo, grazie ai lavori del Brieger ed Ehrlich, dell'Ehrlich e Wassermann, del Brieger e Cohn, del Behring, del De Blasi, del Figari, del Bertarelli, ecc.

La questione però è ancora controversa sul passaggio di questi anticorpi nel sangue del poppante.

Mentre alcuni sostengono che il passaggio delle antitossine nel sangue del bambino avviene di continuo, qualunque sia l'età del poppante (Weber, Ehrlich) e qualunque sia il genere d'immunità (Perini, Minicis), altri, invece, lo negano (Brieger, Chantemesse, Ferran). Alcuni poi fanno delle distinzioni sopra l'età del

(1) Ringrazio sentitamente l'egregio prof. A. Celli che con grande cortesia mi ha permesso di fare questo lavoro nel suo Istituto.

bambino sostenendo che, quando esso sia in tenera età, il passaggio avviene grazie alla permeabilità della mucosa intestinale, ciò che non si verificherebbe nei bambini più grandicelli (Disse Römer). Altri poi (De Blasi) dà grande importanza al genere d'immunità che si vuol conferire. Ad ogni modo numerose ed importanti sono le ricerche finora condotte a termine su questo argomento.

Alcuni si sono rivolti ai veleni chimici come l'abrina e la ricina ottenendo la trasmissione dell'immunità col latte con queste sostanse (Ehrlich), altri si sono serviti delle agglutinine di diversi generi (Lustig, Galeotti, Kraus, Vaillard), altri poi si sono rivolti agli ambocettori ed emolitici e tra questi il Kraus ed il Bertino, i quali sceglierebbero la possibilità di un passaggio delle emolisine dalla madre al figlio per mezzo del latte.

Il Salge in un suo recente lavoro sostiene che, qualunque sia l'età del poppante ed il genere d'immunità che si vuol conferire, il passaggio degli anticorpi avviene sempre, purchè essi siano somministrati col *siero di latte*.

A questo scopo condusse a termine due serie di esperienze: nella prima fece inghiottire a dei bambini 3000 U. I. di siero Behring misto agli alimenti, saggiando il potere antitossico del siero di sangue prima e dopo la somministrazione e non ottenendo in nessun caso variazioni di sorta sul valore antitossico del siero di sangue. Nella seconda serie di esperienze iniettò 4500 U. I. in una sola volta in una balia, alla quale fece poi allattare tre bambini, cui per esperienze precedenti era stato determinato il potere antitossico del siero di sangue: in tutti e tre i bambini fu costante l'aumento del potere antitossico del siero.

La tecnica del Salge fu la stessa che usò l'Ehrlich, cioè: determinata la D. M. L. per cavie del peso di gm. 250, se ne iniettano in esse soltanto $^1/_{10}$ e determinano la quantità minima di siero capace di non far comparire, entro i primi due giorni dall'iniezione, l'edema. Dalle variazioni nella quantità di siero adoperato, deduceva il valore antitossico del sangue adoperato.

Non essendomi, a dire il vero, i casi studiati dal Salge, nella sua seconda serie di esperienze, sembrati assai numerosi e sopratutto sembrandomi che le conclusioni del Salge, pur avendo grande importanza scientifica, non potessero essere applicate nella pratica, non provando esse un passaggio sufficiente di antitossina, volli ripetere la seconda parte delle esperienze del Salge, introducendo qualche variazione nei dettagli della tecnica.

TECNICA.

Le mie esperienze furono fatte sopra 17 balie che allattavano 17 bambini di età variabile da 1 mese a 2 anni, tutti in buona condizione di salute, specialmente per quello che riguardava le funzioni gastro intestinali. Così, dunque, avendo cominciato le prove sopra 22 bambini, non ne ritenni più idonei nell'esperimento che 17, perchè 5 sono stati, durante l'esperimento stesso, colti da disturbi gastro-intestinali e quindi scartati.

Le quantità di siero adoperate furono di 3000 U. I. in 5 donne, di 6000 nelle

altre 12. Tali quantità di siero furono somministrate in tre volte per iniezioni ipodermiche che si succedettero coll'intervallo di tre giorni.

La prima presa di sangue fu fatta al bambino prima delle iniezioni di siero alla nutrice; la seconda presa fu fatta tre giorni dopo l'ultima iniezione.

Il siero di sangue separato dalla massa corpuscolare per mezzo della centrifugazione, fu tenuto per qualche ora dentro il refrigerante a 15° e, contrariamente al Salge, il quale lo iniettava contemporaneamente, ma in un punto differente da quello ove aveva iniettato la tossina, lo mescolai colla tossina immediatamente prima della iniezione.

Le dosi di siero adoperate furono di $^1/_{12}$ $^1/_{30}$ $^1/_{60}$ di cmc.

Rispetto poi alla quantità della tossina adoperata, le mie esperienze vanno divise in due serie.

Nella prima serie di 10 casi fatta per vedere se, specialmente variando le U. I. iniettate alla madre, si potessero dimostrare nel sangue del bambino quantità tali di antitossina da poterne ricavare qualche risultato pratico, adoperai quantità variabili da 1 a 10 D. M. L. unite a dosi di siero di sangue variabile da $^1/_{12}$ a $^1/_{60}$ di cmc.

Nella seconda serie di esperienze volli vedere se, adottando una tecnica molto simile a quella adottata dal Salge, potessi riuscire a riscontrare quelle piccole variazioni sul valore antitossico del siero di sangue che il Salge aveva trovato.

Per questa seconda serie di esperienze che comprese 7 casi, usai quantità di tossina variabili da $^1/_{10}$ a $^8/_{10}$ di D. M. L. unite a dosi di siero di sangue variabili da $^1/_{60}$ a $^1/_{10}$ di cmc.

La diluizione della miscela di tossina a siero di sangue fu sempre fatta in 4 cmc. di brodo sterile.

L'iniezione fu costantemente praticata nel sottocutaneo della parete sinistra del torace.

La tossina adoperata fu quella gentilmente fornitami dall'Istituto sieroterapico Milanese.

La D. M. L. per cavie di 250 grammi di peso era di cmc. 0.005.

Ecco ora, senz'altro le mie esperienze.

ESPERIENZE.

Serie I.

Caso I. — A..... O....., di anni 28 da Saracinesco, maritata a 19 anni.

Ebbe 5 figli in 4 gravidanze; i figli sono ancora viventi.

L'ultimo nato il 1° ottobre 1905.

Il 14 aprile 1905 — 1ª iniezione — 1000 U. I.
Il 17 » » — 2ª » — » »
Il 20 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue, 14 aprile 1905.

Tossina impiegata cmc. 0.05 = 10 D. M. L.
1ª cavia — tossina cmc. 0.05 — sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » 1/30
3ª » — » » » — » » 1/15
4ª » — » » » — controllo
Morte quasi contemporanea di tutte le cavie in 24 H.
L'autopsia dimostra la presenza delle lesioni caratteristiche della tossina difterica.

2ª presa di sangue 23 aprile 1905.

Tossina impiegata cmc. 0.05 = 10 D. M. L.
1ª cavia — tossina cmc. 0.05 — sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » 1/30
3ª » — » » » — » » 1/15
4ª » — » » » — controllo
Morte quasi contemporaneamente di tutte le cavie nello spazio di 24-36 H.
All'autopsia si trovano le stesse lesioni riscontrate nelle cavie precedenti.
Non esistono differenze apprezzabili nelle lesioni delle cavie iniettate col sangue dei bambini prima e dopo l'iniezione di U. S. alle mamme.

Caso II. — S..... A....., di anni 37, di Saracinesco.

Maritata a 22 anni ebbe 5 gravidanze compresi due aborti. L'ultimo figlio è nato il 29 giugno 1904 e che è ancora allattato al seno materno.
Il 15 aprile 1905 — 1ª iniezione — 1000 U. I.
Il 18 » » — 2ª » — » »
Il 21 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue, 15 aprile 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.05 = 10 D. M. L.
1ª cavia — tossina cmc. 0.05 — siero cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » 1/30
3ª » — » » » — » » 1/10
4ª » = » » » — controllo
Morte di tutte le cavie in 24-36 H.
All'autopsia si riscontrano sintomi gravi d'intossicazione difterica.

2ª presa di sangue il 24 aprile 1905.

Tossina impiegata cmc. 0.05 = 10 D. M. L.
1ª cavia — tossina cmc. 0.05 — siero cmc. 1/60
2ª — » » » — » » 1/30
3ª » — » » » — » » 1/10
4ª » — » » » — controllo
Morte di tutte le cavie in 24-48 H con i sintomi delle cavie precedenti; non vi è alcuna differenza apprezzabile di grado fra i sintomi e le lesioni delle diverse cavie compresi i controlli.

Caso III. — D..... M....., di anni 37, di Roma.

Maritata a 25 anni ha avuto 6 figli a termine tutti vivi ancora e 2 aborti. Il bambino attuale ha 7 mesi; è lievemente rachitico, ma di buona costituzione fisica e di buona salute.

Il 18 aprile 1905 — 1ª iniezione — 1000 U. I.
Il 21 » » — 2ª » — » »
Il 24 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue 18 aprile 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.04 = 8 D. M. L.
1ª cavia — tossina cmc. 0.04 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/10
4ª » — » » » — controllo

Morte di tutte le cavie dopo 48 H con i sintomi e le alterazioni anatomo-patologiche dell'intossicazione difterica.

2ª presa di sangue 27 aprile 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.04 = 8 D. M. L.
1ª cavia — tossina cmc. 0.04 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/10
4ª » — » » » — controllo

Morte di tutte le cavie in 48 H con gli stessi sintomi dei precedenti.

Caso IV. — C..... R....., di anni 28.

Ebbe tre figli che morirono nei primi mesi dopo la nascita per malattie acute.

Fece un baliatico per un bambino, il quale al 10° mese morì a quanto pare di meningite. Subito dopo cominciò un nuovo baliatico. La bambina attuale conta attualmente 2 anni e mezzo. Madre e figlia stanno benissimo.

Il 26 aprile 1905 — 1ª iniezione — 1000 U. I.
Il 29 » » — 2ª » — » »
Il 2 maggio » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue il 26 aprile 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.03 = 6 D. M. L.
1ª cavia — tossina cmc. 0.03 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/15
4ª » — » » » — controllo

Morte di tutte le cavie nello spazio delle 48 H.

All'autopsia si trovano i caratteri anatomo-patologici dell'intossicazione difterica.

2ª presa di sangue, 5 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.03 = 6 D. M. L.
1ª cavia — tossina cmc. 0.03 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/15
4ª » — » » » — controllo

Morte di tutte le cavie in 36 H con gli stessi sintomi e della stessa intensità delle precedenti.

CASO V. Q..... V....., di anni 37; maritata a 16 anni.

Ebbe 11 parti normali e 2 aborti. La bambina attuale è di 6 mesi ed in buona salute.

Il 29 aprile 1905 — 1ª iniezione — 1000 U. I.
Il 2 maggio » — 2ª » — » »
Il 5 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue il 29 aprile 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.02 = 4 D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.02 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/15
4ª » — » » » — controllo

Morte di tutte le cavie in 48 H, meno il n. 2 che per un accidente nella tecnica riceve l'iniezione nella cavità peritoneale e muore in 24 H in preda a convulsioni generalizzate.

2ª presa di sangue l'8 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.02 = 4 D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.02 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/15
4ª » — » » » — controllo

Morte di tutte le cavie entro 48 H con gli stessi sintomi delle precedenti.

Non esistono differenze notevoli fra le lesioni delle diverse cavie non esclusi i controlli.

CASO VI. — P..... P....., di anni 36. Ha avuto 10 figli, 6 dei quali viventi; gli altri 4 sono morti di malattie acute.

Il bambino attuale ha 10 mesi; è di sana costituzione all'infuori di qualche nota di rachitismo.

Il 29 aprile 1905 — 1ª iniezione — 1000 U. I.
Il 2 maggio » — 2ª » — » »
Il 5 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue il 29 aprile 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.01 = 2 D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.01 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/15
4ª » — » » » — controllo

Morte delle cavie n. 1, 2, 4 dopo 3 giorni con i caratteri anatomo-patologici della intossicazione difterica. La cavia n. 3 muore dopo 36 H per una peritonite da perforazione; all'autopsia si riscontrano già netti i caratteri dell'intossicazione difterica.

2ª presa di sangue l'8 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.01.

1ª cavia — tossina cmc. 0.01 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/15
4ª » — » » » — controllo

Morte di tutte le cavie in un periodo di tempo da 36-72 H con i sintomi dell'intossicazione difterica; sintomi eguali per intensità in tutte le cavie compresi i controlli.

CASO VII. — P..... M....., di anni 28.

Ha avuto 7 figli di cui 5 viventi e 2 morti a quanto pare di meningite.

L'ultima bambina nacque 8 mesi or sono ed è in buona salute.

Il 10 maggio 1905 — 1ª iniezione — 1000 U. I.
Il 13 » » — 2ª » — » »
Il 16 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue il 10 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.005 = 1 D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.005 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/15
4ª » — » » » — controllo

Cavie n. 2, 3, 4 morte dopo 3 giorni circa dall'inoculazione; la cavia n. 1 dopo 4 giorni.

Tutte presentano senza differenza apprezzabile di grado le alterazioni patognomoniche della tossina difterica.

2ª presa di sangue il 19 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.005 = 1 D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.005 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/15
4ª » — » » » — coutrollo

Morte di tutte le cavie fra il 3°-4° giorno con i sintomi delle precedenti e senza differenze notevoli fra i controlli e le altre cavie.

CASO VIII. — R..... E....., di anni 29.

Ha avuto 4 parti con 4 bambini viventi.

Il bambino presente ha 9 mesi e gode buona salute.

Il 10 maggio 1905 — 1ª iniezione — 2000 U. I.
Il 13 » » — 2ª » — » »
Il 16 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue il 10 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.01 = 2 D. M. L..

1ª cavia — tossina cmc. 0.01 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/15
4ª » — » » » — controllo

Morte delle cavie n. 1, 2 dopo 48 H e i n. 3, 4 dopo 72 H.

All'autopsia si trovano evidenti ed eguali per intensità i caratteri dell'intossicazione difterica.

2ª presa di sangue il 19 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.01 = 2 D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.01 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/15
4ª » — » » » — controllo

Morte di tutte le cavie dopo 36-72 H dalla inoculazione; non vi è dunque differenza notevole fra i risultati avuti nel caso n. 6 in cui le U. I. furono soltanto 3000.

Caso IX. — C..... E....., di anni 18; primipara.

Il figlio ha 12 mesi e si trova in ottime cndizioni di salute.

L'11 maggio 1905 — 1ª iniezione — 2000 U. I.
Il 14 » » — 2ª » — » »
Il 17 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue l'11 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.005 = 1 D. M. L.

1ª cavia — tossina 0.005 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » — » » » 1/30
3ª » — » » — » » » 1/15
4ª » — » » — controllo

Morte di tutte le cavie nello spazio di 3-4 giorni con i sintomi della intossicazione difterica.

2ª presa di sangue il 20 maggio 1905

Tossina adoperata cmc. 0.005 = 1 D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.005 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/15
4ª » — » » » — controllo

Morte di tutte le cavie nello spazio di 5-6 giorni con gli stessi sintomi delle precedenti; non esistono all'autopsia differenze apprezzabili per le cavie della 1ª e 2ª esperienza; sembra soltanto che l'edema, l'alopecia e la necrosi siano nella 2ª esperienza meno sviluppati che non nelle cavie del 1° esperimento.

Ad ogni modo il controllo morì entro 4 giorni; i n. 3, 4 e 5 entro 5 e 6 giorni.

Caso X. — P..... P....., di anni 23.

Due parti normali con due figli viventi.

Il secondo dei bambini attualmente di 6 mesi si trova in eccellente stato di salute. Funzioni intestinali normali.

L'11 maggio 1905 — 1ª iniezione — 2000 U. I.
Il 14 » » — 2ª » — » »
Il 17 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue l'11 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.005 = 1 D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.005 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/15
4ª » — » » » — controllo

Morte delle cavie 2-4 entro tre giorni dalla iniezione; i n. 1-3 dopo 4 giorni con lo stesso reperto necroscopico trovato negli altri casi.

2ª presa di sangue il 20 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.005 = 1 D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.005 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/15
4ª » — » » » — controllo

La morte delle cavie ebbe luogo nel modo seguente:

Il n. 4 morì in 3 giorni; i n. 1-3 entro 4 giorni; il n. 3 entro 5 giorni.

Il reperto necroscopico non diede differenze apprezzabili nei diversi casi.

Serie II.

Caso I. — A..... R....., di anni 26, primipara.

Il bambino ha 8 mesi e si trova in ottime condizioni di salute, bene sviluppato e ben nutrito.

Il 10 maggio 1905 — 1ª iniezione — 1000 U. I.
Il 13 » » — 2ª » — » »
Il 16 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue il 10 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.004 = 4/5 D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.004 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/12
4ª » — » » » — controllo

Morte delle cavie 1, 3, 4 dopo 5 giorni dall'inoculazione di tossina; la cavia n. 6 muore dopo 6 giorni.

All'autopsia si nota: edema, alopecia, lieve necrosi al punto d'innesto; iperemia non grave delle capsule surrenali; iperemia leggera del fegato e della milza; nefrite parenchimatosa; non versamenti nelle cavità sierose.

2ª presa di sangue il 19 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.004 = 4/5 D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.004 — siero di sangue cmc. 1/60
2ª » — » » » — » » » 1/30
3ª » — » » » — » » » 1/12
4ª » — » » » — controllo

Morte di tutte le tre cavie tra il 6° e 7° giorno; il controllo muore al 5° giorno. Le lesioni sono identiche a quelle riscontrate precedentemente non esistendo differenze di grado apprezzabili nel reperto anatomo-patologico nelle lesioni riscontrate nelle diverse cavie.

Caso II. — D..... G....., di anni 25; primipara, sana e forte.

Il figlio è attualmente di 7 mesi, di buona salute, bene sviluppato.

Il 12 maggio 1905 — 1ª iniezione — 1000 U. I.
Il 15 » » — 2ª » — » »
Il 18 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue il 12 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.001 = 1/5 D. M. L.

1ª cavia	— tossina dist. cmc. 0.001	— siero di sangue cmc. 1/60
2ª »	— » » »	— » » » 1/30
3ª »	— » » »	— » » » 1/15
4ª »	— » » »	— » » » 1/12
5ª »	— » » »	— controllo

Dopo 2 giorni dalla iniezione tutte presentano edema abbondante, alopecia e necrosi al punto d'innesto, meno le cavie n. 3, 4 in cui l'edema è minore e non esiste alopecia nè necrosi.

2ª presa di sangue il 21 maggio 1905.

Tossina dift. cmc. 0.001 = 1/5 D. M. L.

1ª cavia	— tossina dift. cmc. 0.001	— siero di sangue cmc. 1/60
2ª »	— » » »	— » » » 1/30
3ª »	— » » »	— » » » 1/15
4ª »	— » » »	— » » » 1/12
5ª »	— » » »	— controllo

Manca la necrosi in tutte le cavie meno che al controllo; l'edema esiste nei n. 1, 5; nelle altre è appena accennato.

Possiamo ritenere che prima della somministrazione di U. A. alla madre per neutralizzare 1/5 di D. M. L. occorreva 1/12 di cmc. mentre dopo tale somministrazione ne occorreva soltanto 1/30. Calcolando ora che per neutralizzare 1 D. M. L. occorre 1/120 del siero antitossino da noi adoperato, appare evidente che se prima dell'inoculazione alla mamma il siero del bambino aveva un valore antitossico pari a 1/50 di S. U. dopo l'inoculazione aveva un valore di 1/30 di S. U.

Calcolando ora il peso del bambino a gm. 8000 ed ammettendo un quantitativo di siero di gm. 307, è chiaro che se prima della inoculazione il siero del bambino conteneva 6 U. I., dopo l'esperimento ne conteneva 10, guadagnando così 4 U. I.

Caso III. — T..... C....., di anni 31.

Ha avuto 5 figli di cui uno morto per malattia acuta e gli altri vivi e sani. L'ultima è di due mesi e si trova in eccellenti condizioni di salute.

Il 21 maggio 1905 — 1ª iniezione — 2000 U. I.
Il 24 » » — 2ª » — » »
Il 27 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue il 21 maggio 1905.

Tossina impiegata cmc. 0.001 = 1/5 D. M. I.

1ª cavia	— tossina cmc. 0.001	— siero di sangue cmc. 1/60
2ª »	— » » »	— » » » 1/30
3ª »	— » » »	— » » » 1/15
4ª »	— » » »	— » » » 1/12
5ª »	— » » »	— controllo

Vi è edema in tutti i casi; nei n. 2, 3, 5 si produce la necrosi nel punto d'innesto.

2ª presa di sangue il 30 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.001 = $^1/_5$ D. M. L.

1ª cavia	—	tossina	cmc.	0.001	—	siero	di sangue	cmc.	$^1/_{60}$
2ª »	—	»	»	»	—	»	»	»	$^1/_{30}$
3ª »	—	»	»	»	—	»	»	»	$^1/_{15}$
4ª »	—	»	»	»	—	»	»	»	$^1/_{12}$
5ª »	—	»	»	»	—	controllo			

Vi è edema nei n. 1, 2, 3, 5. In nessuna cavia si produce la necrosi.

Non si può calcolare il valore antitossico del siero di sangue prima dell'assorbimento; dopo l'assorbimento esso era giunto col noto calcolo ad U. I. 3, 6, calcolando il peso del bambino a kg. 5 e 180 cmc. il siero, dobbiamo supporre che la quantità di U. I. 3, 6 sia stata tutta acquistata collo assorbimento.

Caso IV. — D..... A....., di anni 25.

Ha avuto 3 figli: uno morì durante un accesso di pertosse, un altro durante il travaglio di parto. L'ultimo nato ha attualmente 2 mesi; è di sana costituzione e gode perfetta salute.

Il 12 maggio 1905 — 1ª iniezione — 1000 U. I.
Il 15 » » — 2ª » — » »
Il 18 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue il 12 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.0005 = $^1/_{10}$ D. M. L.

1ª cavia	—	tossina	cmc.	0.0005	—	siero	di sangue	cmc.	$^1/_{60}$
2ª »	—	»	»	»	—	»	»	»	$^1/_{30}$
3ª »	—	»	»	»	—	»	»	»	$^1/_{15}$
4ª »	—	»	»	»	—	»	»	»	$^1/_{12}$
5ª »	—	»	»	»	—	controllo			

Vi è edema al 2° giorno nelle cavie n. 1, 2, 5.

La necrosi si manifesta nei giorni successivi nelle cavie n. 1, 2, 5.

2ª presa di sangue il 21 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.0005 = $^1/_{10}$ D. M. L.

1ª cavia	—	tossina	cmc.	0.0005	—	siero	di sangue	cmc.	$^1/_{60}$
2ª »	—	»	»	»	—	»	»	»	$^1/_{30}$
3ª »	—	»	»	»	—	»	»	»	$^1/_{15}$
4ª »	—	»	»	»	—	»	»	»	$^1/_{12}$
5ª »	—	»	»	»	—	controllo			

L'edema esiste nelle cavie n. 1, 5.

Calcolando ora che per neutralizzare $^1/_{10}$ della D. M. L. occorre $^1/_{1200}$ di S. N., appare evidente che il siero del bambino, il quale nella prima prova era $^1/_{80}$ di S. N., alla seconda prova era solo $^1/_{40}$. Oltre a ciò calcolando il peso del bambino in kg. 5 e ammettendo una quantità di siero di cmc. 180, ne viene che se prima dell'inoculazione il bambino avea 2.25 U. I., dopo ne avea 4.5.

Caso V. — A..... A....., di anni 31.

Ha avuto 5 figli uno dei quali morto di pulmonite; gli altri viventi ed in ottime condizioni di salute. L'ultimo figlio è di 3 mesi e non ha sofferto alcuna malattia.

Il 21 maggio 1905 — 1ª iniezione — 2000 U. I.
Il 24 » » — 2ª » — » »
Il 27 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue il 21 maggio 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.0005 = $^1/_{10}$ D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.0005 — siero di sangue cmc. $^1/_{60}$
2ª » — » » » — » » » $^1/_{30}$
3ª » — » » » — » » » $^1/_{15}$
4ª » — » » » — » » » $^1/_{12}$
5ª » — » » » — controllo

Manca l'edema nei soli n. 3, 4.

2ª presa di sangue il 30 maggio 1905.

Tossina impiegata cmc. 0.0005 = $^1/_{10}$ D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.0005 — siero di sangue $^1/_{60}$
2ª » — » » » — » » $^1/_{30}$
3ª » — » » » — » » $^1/_{15}$
4ª » — » » » — » » $^1/_{12}$
5ª » — » » » — controllo

Manca l'edema nelle sole cavie n. 2, 3, 4.

Ora col solito calcolo si ottiene che il siero del bambino che prima avea il valore di $^1/_{30}$ di S. N., dopo l'assorbimento di anticorpi aveva raddoppiato il suo valore antitossico essendo giunto ad $^1/_{60}$.

Calcolando il peso del bambino in gk. 8, possiamo valutare il quantitativo totale dei sieri in gm. 302 ed abbiamo che se prima dell'assorbimento il bambino aveva U. I. 2.55, dopo l'assorbimento ne aveva 5.1 con guadagno di 2.55 U. I.

Caso VI. — G..... T....., di anni 29.

Ha avuto 3 figli tutti viventi ed in ottima salute. Il bambino attuale ha 3 mesi; bene sviluppato e ben nutrito.

Il 1° giugno 1905 — 1ª iniezione — 2000 U. I.
Il 4 » » — 2ª » — » »
Il 7 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue il 1° giugno 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.0005 = $^1/_{10}$ D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.0005 — siero di sangue cmc. $^1/_{65}$
2ª » — » » » — » » » $^1/_{30}$
3ª » — » » » — » » » $^1/_{15}$
4ª » — » » » — » » » $^1/_{12}$
5ª » — » » — controllo

L'edema esiste nel solo n. 1.

2ª presa di sangue il 10 giugno 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.0005 = $^1/_{10}$ D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.0005 — siero di sangue cmc. $^1/_{60}$
2ª » — » » » — » » » $^1/_{30}$
3ª » — » » » — » » » $^1/_{15}$
4ª » — » » » — » » » $^1/_{12}$
5ª » — » » » — controllo

L'edema manca in tutte le cavie.

Ora, facendo il solito calcolo ci accorgiamo subito che il valore antitossico del siero del bambino era già di per se stesso più elevato degli altri, perchè se $^1/_{10}$ della D. M. L. fu neutralizzato da $^1/_{30}$ di siero, significa che detto siero era $^1/_{40}$ del S. N. Calcolando ora il peso del bambino in kg. 5, il siero del sangue dovendo essere di cmc. 193, il valore antitossico di tutta la quantità del siero era la prima volta di U. I. 4.8, la seconda volta già alla dose di $^1/_{60}$ neutralizzava $^1/_{10}$ di U. I.; vi sono quindi 9.7 U. I.

Caso VII. — S..... A....., di anni 32.

Ha avuto 4 figli; 2 morirono di malattie acute. L'ultimo ha 5 mesi e sta benissimo.

Il 1° giugno 1905 — 1ª iniezione — 2000 U. I.
Il 4 » » — 2ª » — » »
Il 7 » » — 3ª » — » »

1ª presa di sangue il 1° giugno 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.0005 = $^1/_{10}$ D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.0005 — siero di sangue cmc. $^1/_{60}$
2ª » — » » » — » » » $^1/_{30}$
3ª » — » » » — » » » $^1/_{15}$
4ª » — » » » — » » » $^1/_{12}$
5ª » — » » » — controllo

L'edema si forma solo nei n. 1, 2, 5.

2ª presa di sangue il 10 giugno 1905.

Tossina adoperata cmc. 0.0005 = $^1/_{10}$ D. M. L.

1ª cavia — tossina cmc. 0.0005 — siero di sangue cmc. $^1/_{60}$
2ª » — » » » — » » » $^1/_{30}$
3ª » — » » » — » » » $^1/_{15}$
4ª » — » » » — » » » $^1/_{12}$
5ª » — » » » — controllo

Comparisce l'edema nei soli n. 1, 5.

Calcolando il peso del bambino in kg. 7, calcolando la quantità del siero in gm. 270 ed essendo alla prima presa il sangue del bambino $^1/_{80}$ del S. N., possiamo calcolare il valore del siero del bambino in U. I. 3.375. Alla seconda presa di sangue avendo il sangue del bambino raggiunto il valore di $^1/_{40}$ di S. N., possiamo ritenere che il numero delle U. I. salì da 3.375 a 6.75.

CONSIDERAZIONI.

La prima serie di esperimenti coi suoi 10 casi provava già che se l'assorbimento degli anticorpi avesse dovuto aver luogo, esso avrebbe dovuto essere avvenuto però in proporzioni minime; difatti, nel mentre adoperando le dosi superiori alla M. L. non esistevano differenze apprezzabili tanto nelle lesioni anatomiche quanto nella durata della vita dopo l'introduzione della tossina (casi n. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8), adoperando la D. M. L. se le alterazioni anatomiche furono

quasi le stesse, si ebbe un prolungamento di vita di 24 H (casi n. 7, 9, 10). Tale beneficio fu più accentuato nei casi 9 e 10 in cui furono amministrati 6000 U. I.

Se noi calcoliamo che la nostra antitossina era capace alla dose di 1 U. I. di neutralizzare 120 D. M. L. e pensando che $^1/_{15}$ di cmc. di sangue non conteneva nemmeno $^1/_{120}$ di U. I., era già evidente che il passaggio di antitossina nel sangue del poppante doveva essere minimo; tanto più se calcoliamo che alle mamme erano somministrate 3000 U. I. nei casi 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 6000 nei casi 8, 9, 10.

Tutto ciò approssimativamente già forniva un'idea delle proporzioni in cui doveva avvenire il passaggio dell'antitossina nel sangue del poppante, poichè su 3000 e 6000 U. I. — capaci di neutralizzare 480,000 e 960,000 D. M. L. — non riescivamo a trovarne in $^1/_{15}$ di cmc. di siero nemmeno $^1/_{120}$, vale a dire nemmeno la quantità necessaria a neutralizzare 1 D. M. L. Ma tutto ciò non mi avrebbe mai potuto dare un'idea delle proporzioni esatte in cui il passaggio degli anticorpi avveniva.

Fu allora che per evitare di estrarre ai bambini forti quantità di siero, per cui sarebbe occorso il salasso che nei bambini riesce malagevole e spesso non innocuo, pensai di adottare il metodo dello Ehrlich di cui si giovò anche il Salge nel lavoro citato e che consiste nel servirsi di frazioni di cmc. di siero sperimentando la sua azione su dosi inferiori alla D. M. L. In tal caso non avvenendo la morte dell'animale ci si regola nell'intensità dei sintomi locali (edema, necrosi, alopecia), magari sacrificando l'animale.

Intrapresi così la seconda serie di esperienze, serie che nelle linee generali conferma il lavoro compiuto dal Salge.

Dei risultati di questa seconda serie di esperienze ci potrà dare un' idea abbastanza esatta la seguente tabella:

CASI	Età del bambino in mesi	U. S. somministrate alla madre	U. S. passate nel sangue del poppante
Caso n. 2	7	3000	4
« « 3	2	6000	3.60
« « 4	2	3000	2.25
« « 5	7	6000	2.55
« « 6	3	6000	4.90
« « 7	5	6000	3.375

Da questa tabella si possono trarre le conclusioni che seguono:

1°. Il passaggio degli anticorpi nel sangue del poppante è un fatto oramai accertato.

2°. Tale passaggio avviene però in proporzioni minime, tali che raramente si giunge a dimostrare nel poppante il passaggio di una quantità maggiore di $^1/_{1000}$ dell'antitossina iniettata alla madre.

3°. Il passaggio dell'antitossina non risulta dalle nostre esperienze che sia in rapporto coll'età del bambino.

Rimane quindi provato il passaggio degli anticorpi nel veicolo di sieri *omologhi,* concetto questo di cui si è fatto iniziatore il Salge, il quale avrebbe trovato anche che somministrando gli anticorpi con albuminoidi *eterologhi* l'assorbimento non avverrebbe. D'altra parte non risulta provato il concetto del Behring, il quale basandosi sulle esperienze del Disse, del Römer, del Bauson sostiene che il passaggio degli anticorpi avviene soltanto nei primi giorni dalla nascita per le condizioni della mucosa intestinale che permette un rapido e maggiore assorbimento, assorbimento che verrebbe a mancare nei mesi successivi.

Se ora il passaggio degli anticorpi nel sangue del poppante, indipendentemente dalla età, e, sotto certe determinate condizioni, possibile, non discutendo per ora l'importanza scientifica del fatto, è esso tale che possa permetterci di nutrire speranza sopra un'applicazione pratica?

Certamente sarebbe di una utilità indiscutibile poter immunizzare i bambini nel primo anno di età, nel momento cioè, più critico della vita dell'uomo, allora quando per la facilità a contrarre le infezioni e per le condizioni di minore resistenza organica, essi sono esposti ad una serie di pericoli che ne minano l'esistenza e che dànno in quell'epoca una mortalità maggiore che non in tutti gli altri periodi della vita.

Ma i risultati sperimentali a cui siamo giunti possono incoraggiarci nella speranza?

Certamente a scopo curativo la via gastro-intestinale non potrà mai essere utilizzata per la sieroterapia a causa della lentezza e della poca entità dell'assorbimento. Sarebbe, difatti, assurdo pretendere di curare un bambino, p. e., di difterite cominciando ad inoculare la madre, attendendo 24, 48 e magari più ore per ottenere il passaggio di 4, 5 U. I., tutto ciò se si pensa che nei casi lievi di difterite la quantità di siero adoperato varia dalle 2000 alle 4000 U. I. e nei casi gravi si adoperano perfino 10,000 e 12,000 U. I. per *iniezione;* e si noti, che anche con queste enormi quantità di siero e per via ipodermica i primi risultati non si possono cominciare a vedere che dopo 12, 24 ore. Ma nemmeno a scopo profilattico potrebbe tale via essere utilizzata, dato il fatto che le quantità minime di siero comunemente adoperate sono di 500 U. I.

Si può aumentare la quantità di siero da iniettare alle madri?

Ora, a parte che duplicando o triplicando l'antitossina iniettata alla madre, si riescirebbe al massimo a duplicare o triplicare il passaggio di antitossina nel sangue del poppante, potrebbero le madri sopportare forti quantità di siero eterogeneo?

Nei bambini, è vero, la tolleranza è molto forte: il Concetti che ha fatto estesi studi sull'argomento ha trovato che le forti quantità di siero (10,000, 12,000 U. I.) riescono innocue, non solo ma che la nefrite difterica era favorevolmente

influenzata dal trattamento sieroterapico e si noti che egli iniettò bambini col 15, 20 $^0/_{00}$ di albumina nelle urine!

Ma l'organismo dell'adulto non tollera così bene come quello del bambino, l'introduzione di sieri eterogenei.

Difatti, nelle 20 donne da me prese per l'esperimento si ebbe che:

2 si rifiutarono di continuare per i dolori articolari e muscolari generalizzati a tutto il corpo che si produssero;

3 furono assalite da dolori vivissimi tra la prima e terza iniezione, di cui due ebbero febbre, vomito e cefalea;

1 presentò forte quantità d'albumina nelle urine;

2 presentarono nelle gambe e nel dorso ecchimosi del sottocutaneo, accompagnati da febbre, dolori e prurito.

Si noti che tutto ciò avvenne non ostante le dosi massime fossero di 6000 U. I. in 9 giorni e che adoperando il siero Behring, la quantità totale di siero da cavallo non superava i 12 cmc. complessivamente.

Sarebbe ora possibile colla scorta di questi fatti che presentano pur troppo una certa gravità iniettare dosi maggiori di antitossina, specialmente poi se, adoperando sieri meno concentrati, quello Pasteur, per esempio, si fosse costretti ad iniettare quantità maggiori di siero?

A me pare di no, poichè i disturbi sarebbero divenuti veri avvelenamenti.

E se intrapresi queste ricerche fu precisamente e perchè le conclusioni del Salge, così come erano state enunciate potevano far nascere delle illusioni che è meglio fare scomparire subito e per dare un indirizzo ed uno scopo pratico a questi studî così intereressanti dal lato scientifico.

Pur troppo un'immunità passiva non si può trasmettere dalla madre al bambino per mezzo del latte!

CONCLUSIONI.

Ad ogni modo le conclusioni che da questa serie di esperienze debbo tirare sono le seguenti:

1° il passaggio degli anticorpi specifici nel sangue del poppante avviene nel veicolo di sieri omologhi;

2° tale passaggio avviene in proporzioni minime (nemmeno $^1/_{1000}$ dell'antitossina iniettata alla madre);

3° il passaggio degli anticorpi avviene qualunque sia l'età del poppante;

4° le iniezioni di siero eterogeneo non sempre sono innocue agli adulti, perchè essi non hanno quella forte tollerabilità che hanno i bambini;

5° date le piccole quantità di anticorpi passati nel sangue del bambino e data la lentezza con cui tale passaggio avviene, la via gastro-enterica non è utilizzabile nè a scopo profilattico nè a scopo curativo.

Roma, luglio 1905.

LETTERATURA.

1. Brieger und Ehrlich. *Beiträge zur Kenntnis der Milch immunisirter*. Zeitsch. f. Hyg. 1893 Bd. XIII, p. 330
2. Ehrlich und Wassermann. *Ueber die Gewinnung der Diphterie Antitoxine aus Blutserum und Milch immunisirter.* Zeitsch. f. Hyg. 1890, p. 239.
3. Brieger und Cohn. *Beiträge zur Concentrirung der gegen Wundstosskrampf. Schützenden Substanzen aus der Milch.* Zeitsch. f. Hyg. 1893, XV, p. 439.
4. Minicis. *Efficacia della terapia antidifterica per via gastrica.* Gaz. degli ospedali, 1896. Vol. 16, p. 767.
5. Escherich. Wiener klin. Woch. 1897.
6. Concetti. *L'insegnamento della pediatria in Roma.* Secondo Rend. stat.-clin. 1896-97 e 1897-98. Roma, 1898.
7. — *L'insegnamento della pediatria in Roma.* 3° Rendiconto 1900.
8. Id. Quarto rendiconto. Roma, 1902.
9. Behring. *Tuberkulosebekämpfung.* Vortrag gehalten in Kassel. March, 1903.
10. Figari F. Berlin klin. Woch. 1903-904. Riportato negli Annali dell' Ist. Maragliano. 1904.
11. Salge. *Ueber den Durchtritt von Antitoxin durch die Darmwand des menschlichen Säugling.* Jahrbuch für Kinderheilkunde und Physische Erziehung. LX. 1904, p. 2.
12. De Blasi. *Sul passaggio degli anticorpi nel latte e loro riassorbimento per l'intestino dei poppanti.* Riv. di Clin. pediatrica. 1905, n. 1.
13. Bertarelli. *Intorno alle immunizzazioni attive e passive per le vie digerenti dei neonati e dei poppanti.* Riv. d'Igiene e di Sanità pubblica. Anno XVI, 1905.
14. Vaillard. *Sur l'hérédité de l'immunité acquise.* Annali de l'Inst. Pasteur, 1896.
15. Lustig e Galeotti. *Sulla possibile trasmissione per eredità o per allattamento della immunità acquisita verso la peste bubbonica.* Rend. dell'Accad. dei Lincei, 1897.
16. Kraus. *Ueber das Vorkommen der Immunagglutinine und Immunhämolisine in der Milch.* Wiener Klin. Woch., 1901, § 737.
17. Ehrlich. *Ueber Immunität durch Vererbreng und Saugung.* Zeitsch. f. Hyg. 1892.
18. Bertino. *Sul passaggio delle lisine dalla madre al feto.* Archiv. It. di Gin., 1905, n. 3.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELL'UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. BACCELLI

Emorragie meningee spontanee

Studio del prof. VITTORIO ASCOLI
incaricato di malattie della nutrizione e primario degli ospedali.

(Continuazione; vedi fascicolo n. 11).

SINTOMATOLOGIA.

I sintomi delle emorragie meningee si vengono delineando nella recente casuistica nel primo abbozzo di un quadro clinico che, completandosi con nuovi studi, diverrà fra breve facilmente riconoscibile ai più.

Vediamo come si disegni ora questo quadro.

I vasi superficiali dei centri nervosi sono assai fragili: si rompono facilmente. Così originano di frequente emorragie nei traumatismi sul cranio anche lievi, e in genere quasi tutte le volte che si mostrano i segni della *commozione.*

Delle emorragie traumatiche, che sono le più comuni, non intendo qui occuparmi: circoscrivo il mio esame alle spontanee. Le emorragie spontanee dipendono da rottura di piccoli aneurismi (Lépine) o addirittura di tronchi arteriosi sclerotici (specie basilari); prediligono soggetti arteriosclerotici e nefritici; si rinvengono in alcune discrasie profonde (da infezione); si verificano anche (ma di raro) in gravi attacchi epilettici: talvolta non si ritrova cagione di sorta.

Nei vecchi, specie se bevitori, si rinvengono, non di raro, degli ematomi spontanei sulla faccia interna della dura madre.

La malattia s'inizia in pieno benessere o è preceduta da un periodo più o meno lungo di cefalea in zone determinate (lesioni arteriali circoscritte) o da manifestazioni di sclerosi delle arterie cerebrali.

Si manifesta per lo più bruscamente con sintomi iniziali d'entità va-

riabile (*deliquio*, *ictus* apoplettico o epilettiforme). Iniziandosi comunemente con insulto apoplettico i vecchi autori designavano opportunamente come *apoplessia meningea* gli stravasi di sangue nelle meningi.

Nei casi gravissimi di emorragie spontanee, allo stato apoplettico subentra il coma e progredisce fino alla morte: interviene così specialmente nelle emorragie (che vogliamo qui lasciare da parte) che arrivano alle meningi dopo avere invaso i ventricoli ed anche nelle grosse emorragie meningee primitive. Il coma si stabilisce tardivamente nelle emorragie meningee di origine traumatica.

Ma nella generalità dei casi di emorragia meningea spontanea e primitiva il coma si risolve relativamente presto, talvolta in poche ore.

L'attacco epilettiforme è meno frequente: i movimenti tonico-clonici sono ora a tipo jaksoniano, ora generalizzati. Nel primo caso la metà del corpo in convulsione può corrispondere tanto al lato leso quanto al lato opposto. L'attacco suol essere breve: ad esso può seguire coma e sopore, ma più spesso vomito e delirio.

L'inizio con deliquio, che al primo momento si presenta associato a fenomeni assai indeterminati (lievi disturbi della loquela, alterazione del polso, stordimento) è tutt'altro che raro, specie nelle forme poco gravi, che sogliono passare inosservate, quando un esame diligente non sorprende e l'acume diagnostico non mette in bilancia i sintomi consecutivi.

Comunque esordita, la emorragia meningea si rivela presto per un sintoma che si deve ritenere costante: il vomito. Il vomito ha inoltre caratteri alquanto particolari: facile come ogni vomito cerebrale, segue con insistenza non appena nello stomaco si è raccolta una certa quantità di materiale; esso quindi si ripete con frequenza ed è per lo più abbondante.

La costanza del vomito deve interpretarsi come l'effetto dell'aumento rapido di pressione nell'asse cerebro-spinale.

Meno comune è il delirio. Insorge il delirio per lo più nei casi con inizio apoplettico o epilettiforme già nel periodo del vomito: prevale di notte, è generalmente rumoroso e violento: dura soltanto ore, oppure si protrae per parecchi giorni. Il delirio può seguire al coma.

Un fenomeno abbastanza frequente è rappresentato dalla cefalea intensissima o diffusa e più intensa in certe zone (spesso quelle precedentemente dolorose) o a queste circoscritta: il dolore aumenta con la percussione diretta, e si accompagna con senso di pressione o di pulsazione. La cefalalgia talora preesisteva; altre volte è comparsa con l'attacco, altre volte è seguita al coma. I fenomeni dolorosi, in un certo numero di casi, colpiscono poco dopo l'inizio della malattia la regione lombo-sacrale, assumendo la forma a cintura o irradiandosi specialmente alla radice degli arti inferiori e lungo essi.

Al primo manifestarsi della malattia, o anche tardivamente, presentansi *qualche volta* paralisi di origine centrale; esse sono isolate o assumono l'estensione di un'emiplegia. La paralisi è raramente completa; per lo più si tratta di semplici e fugaci paresi: risolvono in 8-10 giorni.

Negli arti paretici i riflessi profondi, a differenza di quanto avviene nelle emorragie cerebrali, sono deboli o normali.

Deficienze funzionali da lesioni circoscritte, come afasia e amaurosi, sono descritte in casi singolari.

Quasi costantemente, dopo qualche giorno che l'emorragia è avvenuta, si stabilisce rigidità talvolta intensa e persistente dei muscoli della nuca e del collo, diffusa spesso a tutti i muscoli della colonna vertebrale. Questa rigidità rende limitati e dolorosi i movimenti del collo e della colonna vertebrale. Si nota spesso la rigidità estendersi agli arti, sia a destra, sia a sinistra, predominando però nella metà non paretica e investendo specialmente l'arto inferiore.

Più la casuistica aumenta e viene con diligenza esplorata, tanto più comunemente nelle emorragie meningee si riscontra il fenomeno di Kernig.

Del Kernig non è il caso che ci fermiamo a discutere nè le ipotesi svariate circa la sua genesi, nè la conseguente portata diagnostica. Basta spiegare quanto si riferisce alle emorragie meningee.

Esso non viene descritto talvolta come immediato alla emorragia; ma è riferito come costante e nettamente spiccato in quasi tutte le storie recenti di versamenti di sangue nelle meningi. È compagno indissolubile dello stato di rigidità dianzi descritto.

Per l'esperienza dei miei casi e per lo studio dei casi più esattamente riferiti da altri, posso escludere ch'esso coincida con esagerazione dei riflessi rotulei: coincide invece con la rigidità muscolare.

Questi i dati di fatto netti e precisi. Le interpretazioni di cui sono passibili risentono dello stato di incertezza delle nostre cognizioni sul fenomeno di Kernig in genere.

La comparsa del Kernig nelle emorragie meningee per alcuni è l'effetto dell'effusione del sangue, la quale provocherebbe aumento di pressione del liquido cefalo-rachidiano; per altri è l'effetto dell'irritazione che sopportano la meninge molle e le radici nervose a causa del sangue; per altri infine i due ordini di cagioni interverrebbero successivamente, in primo tempo l'aumento di pressione meningea, in secondo tempo l'irritazione prodotta dal sangue.

Se analizziamo le due spiegazioni vedremo che solo la seconda regge alla critica, ed anche essa va intesa in modo ben determinato.

Anzitutto sta il fatto che il fenomeno non viene molte volte descritto

come immediato alla emorragia. Detta mancanza s'è spiegata assai facilmente supponendo che il Kernig, in quel periodo non sia stato ricercato, e anche è stata attribuita al grave ottundimento nervoso e alla diminuzione più o meno profonda della coscienza. Ma le ragioni possono essere ben altre. Infatti non tutte le volte che si produce aumento della pressione cerebrale si rinviene il Kernig, nè in ogni emorragia meningea deve determinarsi aumento notevole della pressione: la mancanza del Kernig nel primo tempo dell'emorragia meningea più facilmente e semplicemente può interpretarsi dovuta alla mancante o insufficiente irritazione delle meningi spinali e delle relative radici nervose, e può tale irritazione rappresentare la causa per cui è in questa malattia tanto frequente il Kernig.

Le meningi spinali possono restare illese fino a che il sangue resta più o meno circoscritto nella cavità cranica (ematomi sottodurali, lievi emorragie leptomeningee). Originerebbe il fenomeno di Kernig soltanto se il sangue arriva alle meningi spinali.

Si è cercato di approfondire anche il meccanismo, onde il sangue fa da stimolo. Per alcuni sono le sostanze chimiche contenute nel siero, per altri sono i processi di dissoluzione dei globuli rossi stravasati, per altri infine è la presenza del sangue come corpo estraneo nella leptomeninge. A me pare che quest'ultima causa basti a farci intendere il fenomeno, specie quando non si tratti di un piccolo numero di emazie, ma invece di molti globuli rossi e anzi di masse più o meno abbondanti di coaguli ematici, che abbracciano il midollo e pendono dalle radici dei nervi.

L'efficacia delle altre due cause non si saprebbe misconoscere: sostanze chimiche abnormi nel siero se ne trovano certamente in alcune condizioni morbose — nefrite e cardiopatie — in cui le emorragie meningee avvengono con frequenza, ma non si potrebbero ammettere in ogni emorragia così abbondanti da provocare un'irritazione meningea; che il processo di dissoluzione delle emazie irriti le meningi lo prova la presenza di leucociti in varie quantità e di diversa specie a seconda dei casi (vedi appresso); ma dalla casuistica non può stabilirsi ancora alcun parallelo fra i fenomeni evolutivi del dissolvimento del sangue e corrispondente reazione cellulare da una parte e intensità del Kernig dall'altra.

In conclusione si può ritenere che il sangue stravasato nella leptomeninge spinale provochi, come corpo estraneo, il Kernig, tanto più spiccato quanto è più abbondante; ma che alla rapidità, intensità e durata del fenomeno contribuiscano la composizione chimica del siero del sangue, i processi di dissolvimento ed eliminazione del sangue fuoriuscito, nonchè la forza e la specie della reazione topico-meningea e senza dubbio anche la sensibilità nervosa del soggetto.

Questo modo di interpretare l'insorgenza del Kernig nelle emorragie

meningee s'accorda con la spiegazione generale che di esso danno coloro che non vi vedono se non l'esagerazione di un fenomeno fisiologico (Bull, Chauffard e specialmente Cipollina e Maragliano).

La febbre non manca quasi mai; in genere compare lo stesso giorno o il giorno dopo l'inizio della forma, morbosa. Talvolta è relativamente mite, intorno i 38° C; talvolta raggiunge e supera i 39.° Si prolunga assai spesso, con remittenze, per parecchi giorni e financo per 2 settimane e più: cessa per lisi. A differenza di quanto avviene nelle emorragie cerebrali, le alte temperature non sembrano essere di cattivo prognostico.

La secrezione urinaria presenta spesso delle anormalità, sia qualitative sia quantitative: spesso v'è poliuria; talora albuminuria o glicosuria transitoria. De' miei tre casi uno si svolse con transitoria albuminaria, uno con glicosuria passeggiera: nell'altro non furono esaminate a principio le urine.

Il polso è spesso rallentato.

Il respiro talvolta irregolare.

Talvolta (specie nelle emorragie protuberanziali) gl'infermi hanno presentato deviazione coniugata della testa e degli occhi, per lo più verso il lato sano.

È frequente la ineguaglianza pupillare, e non rara la miosi.

Altri numerosi fenomeni possono insorgere per le emorragie meningee a causa della sede, estensione, diffusione, del sangue effuso, delle reazioni locali e di condizioni individuali. Per es. si verificano spesso sintomi di irritazione o di paralisi dei nervi cerebrali a causa del predominio delle emorragie della corrispondente regione della base.

Com'è evidente per il meccanismo genetico, questi fenomeni sono spesso *mobili*, cioè sopravvengono più o meno improvvisi e dileguano più o meno presto. Questa ricchezza e questa variabilità dei sintomi delle emorragie meningee costituisce un vero contrasto con la monotonia del quadro delle ordinarie emorragie cerebrali, che presto si completa e per molti giorni rimane abbastanza stabile.

Fra questi segni hanno valore in ordine decrescente l'inizio brusco con deliquio od ictus apoplettico, la rigidità dolorosa della nuca e il Kernig, i vomiti abbondanti e ripetuti, il delirio e la febbre. Ma nessuno vale a caratterizzare le emorragie meningee. *A me sembra più propria e speciale di esse la loro variabilità e successione.*

Iniziino le emorragie più o meno gravi, i vomiti abbondanti e ripetuti sopravvengono quasi costantemente; segue immediato il Kernig e con esso le rigidità, generalmente dolorose, dei muscoli del collo che s'estendono talvolta ai muscoli del dorso e degli arti; approssimativamente nello stesso periodo di tempo compare la febbre. Questi fenomeni non s'associano generalmente a paralisi; quando queste insorgono sono lievi (*paresi* più pro-

priamente dette) transitorie e rappresentano piuttosto un epifenomeno che non un sintoma culminante.

Ma anche questo *criterio*, importantissimo a me sembra, dell'*evoluzione clinica*, non permetterebbe che s'uscisse dalla *diagnosi presuntiva* di emorragia meningea. La sicurezza della diagnosi ce la consente spesso soltanto un criterio obbiettivo: *la puntura lombare.*

La puntura lombare, che dimostri sangue nel sacco meningeo, è univoco argomento per la diagnosi di emorragia.

Il sangue arriva, ora scarso ora abbondante, nel tessuto areolare della leptomeninge anche dal cervello, specie dai ventricoli cerebrali.

Quando per il restante dei sintomi obbiettivi e funzionali e per il decorso, si escluda una emorragia entro l'encefalo e specie nelle sue cavità, si dovrà per deduzione logica, ritenere che il versamento abbia avuto origine nelle meningi.

Dai singoli caratteri del liquido estratto non solo noi accertiamo la diagnosi di emorragia meningea, ma ne indaghiamo la sede e talvolta pure l'estensione. La puntura lombare rende minori servigi per le modalità delle emorragie meningee di origine traumatica, le quali sono sempre più complicate.

Non ritengo sia qui il caso di fermarsi alla tecnica e al valore semeiologico della puntura lombare. Servendomi invece dei fondamentali dati anatomici brevemente surriferiti cercherò di esaminare quali vantaggi questo mezzo d'indagine può addurre alla migliore cognizione clinica delle emorragie meningee.

Il liquido estratto con la puntura lombare in casi di emorragia meningea può presentarsi: *a)* di aspetto normale, *b)* gialliccio, *c)* roseo, *d)* colore rosso di sangue.

a) Il liquido estratto con la puntura lombare può conservare il suo aspetto *acqua di roccia*, se l'emorragia è stata *extradurale* o *sottodurale* (vedi sopra). Non sarebbe vero l'inverso che cioè tali emorragie non possano alterarlo.

Anche un'emorragia leptomeningea può non alterare il liquido rachideo se aderenze da flogosi pregressa ne impediscono il diffondersi.

b) Il liquido cefalo-rachidiano di colore *gialliccio* mantiene generalmente aspetto limpido. Allo spettroscopio può presentare o no le strie d'assorbimento della emoglobina.

Nel primo caso il colore deriva evidentemente dal sangue. Il liquido cefalo-rachidiano ha azione emolitica: discioglie i globuli rossi che in esso cadono, così che a mano a mano che ci si allontana dall'epoca in cui l'emorragia è successa le emazie si trovano sempre più alterate e dopo un certo tempo sono scomparse. Il liquido ha aspetto gialliccio più o meno

tendente al rosso quando l'emoglobina è diluitissima e sia pure in via di trasformarsi.

Un tale colorito potrebbe anche assumere il liquido rachidiano se l'emoglobina vi filtrasse dialiticamente: così se un ematoma rimanesse circoscritto e la sostanza colorante, traversando la sottile pagina viscerale della sierosa cerebro-spinale, tingesse il liquido cefalorachidiano.

A parte questa eventualità, il liquido giallo con le strie d'assorbimento e le reazioni della emogilobina sta ad indicare che il versamento di sangue è avvenuto da un certo tempo e in tenue misura. Il tempo trascorso e l'intensità dell'emorragia si trovano in rapporto diretto: se il tempo è breve, il sangue è stato scarsissimo: se il tempo è lungo, il sangue può essere stato abbondante.

Il colore è anche in rapporto della sede e del modo onde è successa l'emorragia; a meno che non sia passato un lungo lasso di tempo, un liquido limpido giallastro sta ad indicare che il sangue stravasato con difficoltà è giunto alla regione lombare.

Adunque, o l'emorragia è avvenuta nello spazio sottodurale, o negli strati interni della leptomeninge tra gli stretti solchi delle circonvoluzioni, donde difficilmente si è mossa, o è rimasta ristretta nel suo coagulo.

L'importanza d'un tale reperto è, come ognun vede, grandissima per la diagnosi di natura e di sede della lesione.

Giallastro può presentarsi il liquido rachidiano per piccole emorragie nel corso di meningite: allora è torbido e ricco di elementi cellulari e dimostra germi patogeni.

Se invece il liquido gialliccio non dà le reazioni dell'emoglobina, la sua genesi è dubbia e scarso il suo significato. Per alcuni il colorito proviene dall'emoglobina o troppo diluita o in via di trasformazione; per altri proviene dalla sostanza colorante del siero (*luteina*) che è sovrabbondante in alcuni individui e in certe condizioni morbose e che, mescolandosi con un liquido limpido e chiaro come il cefalo-rachidiano, facilmente si rende palese. Non credo opportuno insistere su tale questione semeiologica, assai dibattuta di recente cioè sul significato della *xantocromia* di Tuffier e Milian.

L'esame spregiudicato delle ragioni e delle prove portate nella controversia, mi inducono a ritenere che il colorito giallo si origini in *situ* e venga dato da sostanze derivate dall'emoglobina per le peculiari condizioni in cui si svolge l'emolisi. È assai variabile il rapporto tra distacco di emoglobina dai globuli e sua trasformazione.

Non è il caso che ci fermiamo sul colorito giallo (meglio giallo-verdastro) che può assumere il liquido rachidiano nell'itterizia.

c) Un liquido di color *roseo*, più o meno limpido, si dimostra di natura emoglobinica con l'esame spettroscopico e chimico. Centrifugato,

può conservare il suo colore o diventare gialliccio o mostrarsi bianco del tutto.

Nei primi due casi indiscutibilmente esso attesta che del sangue si è commisto da qualche tempo con il liquido rachidiano e che molte emazie sono state disciolte.

La seconda evenienza prova che la commistione del sangue col liquido rachidiano è avvenuta da poco tempo e non ha dato, ad ogni modo, ancora luogo a distacco della emoglobina dalle emazie. Dal che si deve dedurre avvenuta un'emorragia recentissima o in condizioni del liquido che poco alterassero le emazie: ma più spesso dipende da tenue emorragia nel sacco all'atto della puntura.

d) L'interpretazione è ancora più dubbia se il liquido estratto con la puntura lombare è rosso-sangue.

Il sangue può venire: 1° da vasi incontrati dall'ago fuori del sacco; 2° da vasi rottisi nel sacco nell'atto della puntura; 3° da versamento di sangue preesistente.

Sono moltissimi gli avvedimenti e i precetti forniti dagli autori per giungere a differenziare quali condizioni di fatto si verificano nel caso concreto. Vediamo i più utili:

1° Se il sangue viene da qualche vaso sanguigno rotto fuori del sacco, basta imprimere all'ago dei movimenti di retrazione e propulsione perchè al sangue subentri limpido e chiaro il liquido rachidiano.

2° Se s'è rotto qualche vaso nel sacco, il liquido che scola, raccolto in tubi successivi perde assai nella intensità della tinta rossa.

3° Se la puntura dà luogo a scolo abbondante e persistente di liquido ematico, con tutta probabilità il sangue preesisteva. Per precisare ciò, gli autori dànno come carattere utilizzabile questo, che il sangue mescolatosi prima della puntura col liquido cefalo-rachidiano perde la proprietà di coagularsi, mentre quello derivante da emorragia immediata alla puntura coagula subito.

Può avere un qualche significato anche il colore del liquido che previa centrifugazione, resta alla superficie: se è roseo o giallo e dà le reazioni dell'emoglobina, evidentemente il versamento si è fatto prima della puntura. Non si potrebbe però sostenere il contrario.

Queste norme sono accettate da quasi tutti gli autori, e valgono in fatti per la generalità dei casi.

Nell'esperienza clinica però non mancano fatti contradditori. Anzitutto si deve riconoscere che esistono nella casuistica casi (Sicard, Wolf), in cui la puntura abilmente praticata (cioè con le garanzie surriferite), ha dato esito a sangue e l'autopsia non ha lasciato riconoscere emorragia preesistente nel sacco meningeo, ma versamento accidentale di sangue.

Viceversa si dà qualche caso in cui il versamento meningeo è indubitabile malgrado non si verifichi qualcuna di tali condizioni.

È quindi necessario discutere, almeno brevemente, tutti i criteri suesposti per valutare la loro genesi ed importanza.

Il primo precetto (movimento dell'ago) è utile per distinguere se il sangue viene dagli spazi aracnoidali o da vasi sanguigni extradurali.

Il secondo vale meno per farci capire se il sangue preesisteva in cavità o no. Infatti il sangue versatosi da un vaso deve diluirsi tanto più quanto più liquido si sottrae; ma le variazioni di colore possono dipendere da altre accidentalità, per esempio, se l'ago pesca successivamentein zone di differente densità, se nel momento dell'estrazione il liquido cefalo-rachidiano subisce oscillazioni e spostamenti che ne alterino la composizione.

Il terzo criterio suesposto, cioè che il sangue d'un'emorragia pregressa non coagula quando è estratto, pare sicuro e fondamentale alla più parte degli autori. Come di sovente succede in medicina, delle osservazioni che non s'accordano con la pratica corrente, non solo si decreta la quarantena, ma addirittura si mette in forse la precisione e l'esattezza.

Nelle emorragie meningee ordinariamente il sangue si rapprende in *situ* e spande più o meno lentamente e abbondantemente globuli rossi nel liquido cefalo-rachidiano. Eccetto che negli abbondanti versamenti che si fanno alla base del cervello o nel midollo (per lo più questi si devono a traumi), il liquido estratto con la puntura lombare non comprende del sangue stravasato che la parte più evidente, l'emoglobina, ancora contenuta nei globuli o libera. È naturale che non coaguli.

Se invece il sangue arriva nella sua composizione integrale nel sacco lombare e per la sua maggiore densità e viscosità vi si sofferma senza mescolarsi abbondantemente a liquido rachidiano, può rimanervi coagulabile, come rimane coagulabile in un sacco sieroso.

La coagulazione potrebbe allora avvenire dopo la sua fuoriuscita. L'addensamento più o meno uniforme del coagulo ematico lungo la meninge spinale, che si è riscontrato all'autopsia in molti casi di gravi emorragie, avviene lentamente.

La coagulabilità del sangue è un fenomeno complesso: varia con l'individuo, con la specie dei vasi onde il sangue fuoriesce (scarsa se capillari); qui si modifica per la sede dell'emorragia, per la mescolanza col liquido rachidiano, per i processi locali reattivi e di riassorbimento (vedi appresso). Io ritengo troppo recisa e assoluta l'affermazione che le emorragie meningee dieno liquido incoagulabile.

Chi vorrebbe segnare i confini alle possibilità cliniche in un argomento in cui le osservazioni cliniche che soddisfino le esigenze della esattezza si potrebbero contare sulle dita?

Pur mettendo da banda le ragioni logiche, v'è già nella casuistica un caso — quello di Bruneau — in cui il sangue era coagulabile, e la diagnosi di emorragia meningea fu confermata dall'autopsia. Similmente io avrò occasione di dimostrare che in uno de' miei casi il liquido ematico coagulabile proveniva da emorragia meningea e non da puntura incidentale di vasi sanguigni.

Il liquido ematico che presiste nel sacco lombare assai raramente coagula. Ciò è vero, ma non è lecito dedurne che sia incoagulabile; si può soltanto concludere che sono rare le emorragie in cui il sangue versato arriva nel sacco lombare e si conserva in condizioni di coagulabilità. Evvi inoltre differenza di grado. Un' emorragia accidentale dà sangue che coagula già nell'ago stesso della puntura o appena arriva nella provetta; invece, se preesisteva, dà sangue che fluisce liberamente e abbondante dall'ago e che, se coagula, coagula con lentezza qualche tempo dopo, da minuti a ore dopo estratto.

A me pare anzi che, quando, per un complesso di fenomeni clinici ben vagliati, si deve pensare ad una emorragia meningea, e quando il liquido sanguigno estratto con ogni precauzione ed avvedimento di tecnica si mostri coagulabile, allora se ne possono arguire degli indizi probabili circa l'origine e il modo di produzione del versamento. In genere il sangue avrà dovuto avere facile e largo scolo dal punto d'origine fino al sacco lombare.

Con questo criterio si esclude che esso provenga da una regione al di sopra del cervelletto; poichè o le emorragie sono piccole e versano limitato numero di emazie, o sono abbondanti e il passaggio del sangue è (vedi sopra) difficilissimo. Invece nella rottura dei vasi della base i sacchi leptomeningei estesi, lo sbocco spinale libero e aperto consentono al sangue di arrivare presto e più o meno integralmente al sacco lombare.

Ciò potrà avvenire in emorragie rapide nel sacco spinale.

I criteri che si derivano dall'esame del colore del liquido sono stati felicemente designati nel complesso come *cromodiagnosi.*

È evidente, dopo questo breve elenco dei vari reperti del liquido rachidiano in casi di emorragie, che l'esplorazione lombare è indispensabile per la diagnosi, ma che i liquidi ch'essa ci offre vanno esaminati con assai discernimento e vanno giudicati con tanto maggior rigore quanto più nel loro aspetto hanno caratteri emorragici. Come abbiamo visto or ora, il più semplice, ma non l'unico nè il più valido, criterio viene offerto dal liquido giallastro con le reazioni dell'emoglobina. Io sono ben lontano dall'accogliere la paradossale proposizione di Sicard che i liquidi ematici non meritino fiducia diagnostica; vanno raccolti con scrupolo e valutati col concorso e il confronto di altri dati e specialmente dei fenomeni clinici.

La presenza di un liquido colorato nella leptomeninge non solo può

provare la diagnosi di versamento di sangue nella leptomeninge, ma può fornire elementi di giudizio circa la sede e le modalità dell'emorragia.

Oltre la cromodiagnosi, valgono altri criteri a stabilire le modalità d'una emorragia meningea. Sono utili lo spessore del deposito ematico *(culot hématique)* che è lasciato dal liquido rachidiano dopo la centrifugazione, e il numero dei globuli rossi per mmc., che può raggiungere i 3-4 milioni. Nelle punture successive dei casi che volgono a guarigione, lo spessore dello strato di deposito e la quantità di emazie diminuiscono più o meno rapidamente.

Ma di maggiore importanza riesce l'esame sistematico del reperto cellulare, la citodiagnosi.

Dagli studi insistenti e accurati del liquido cerebro-spinale risulta ch'esso non contiene normalmente che rari globuli bianchi, mono- o poli-nucleati.

Nelle emorragie si hanno:

1° emazie più o meno abbondanti, molte delle quali sono trasformate nell'ambiente del tessuto areolare;

2° cellule epiteliali delle concamerazioni che si sfaldano.

3° globuli bianchi in numero assai variabile e con prevalenza ora di una specie ora dell'altra.

Delle *emazie*, alcune restano intatte, altre divengono spinose o sferiche e opache, altre perdono l'emoglobina e restano incolori (ombre di globuli rossi). Si vedono ancora dei frantumi di emazie irregolari di forma e di svariata grandezza più o meno ancora colorati dall'emoglobina. Rapida e intensa è la diminuzione dei globuli nei primi 3-5-7 giorni: quindi si fa più pigra e graduale. Il numero delle emazie e il loro aspetto sono argomenti utili per la diagnosi di sede, di durata dell'emorragia e per il prognostico.

Le *cellule epiteliali* abbondano a principio: voluminose (15-30 μ) rotondeggianti, isolate o a gruppi, con nucleo ovale, spesso eccentrico. Esse inglobano perfino parecchie emazie: le trasformano. Dominano questi elementi soprattutto nel periodo della rapida diminuzione delle emazie.

I *globuli bianchi* non sono mai abbondanti; specie all'inizio se ne trovano meno che nel sangue circolante.

I tentativi di Widal, Sicard, Milian, di dare una formola citologica per le emorragie meningee hanno fallito. Hanno similmente fallito del tutto - e, dopo avere insistito che gli spazi subaracnoidei non sono comparabili alle sierose, non occorre qui nemmeno accennare alle ragioni - i tentativi di confrontare i reperti citologici delle emorragie pleuriche con quelli delle emorragie meningee.

Gli studi di Froin dimostrano, quantunque in modo tuttavia poco preciso, che la predominanza dell'una o dell'altra varietà leucocitaria non è

in rapporto con il tempo trascorso dall'emorragia, ma va messa in rapporto con il modo onde scompaiono le emazie.

Le emazie infatti si eliminano, in gran parte passando attraverso le guaine linfatiche perivascolari che s'aprono nel tessuto areolare libere o incluse in cellule endoteliali; in parte trasformandosi o dissolvendosi. Se predominano la deformazione e la frammentazione delle emazie, si avrebbe predominio di linfociti; se la dissoluzione emoglobinica, i polinucleari neutrofili. Nelle singole fasi del processo di assorbimento le formole citologiche si modificano. Gli eosinofili sopravvengono alla fine del processo di eliminazione. Per Milian l'aumento molto notevole dei polinucleati 80-90 % indica un processo flogistico sopraggiunto.

Il reperto citologico potrebbe essere utile criterio anche nei casi in cui la emorragia non alteri per altra guisa il liquido cefalo-rachidiano, ma irriti la leptomeninge per contiguità. Così negli ematomi sottodurali.

Prima di terminare l'esposizione dei sintomi delle emorragie meningee accennerò ancora alla *permeabilità delle meningi* e alla *tensione osmotica.*

Noi abbiamo visto che il liquido rachidiano non è normalmente permeabile alle sostanze introdotte nel sangue. La sua permeabilità aumenta spesso notevolmente nelle flogosi. La permeabilità allo IK è stata trovata positiva, ma sempre assai tardiva, in qualche caso di forte emorragia (Froin).

La tensione osmotica che si abbassa nelle meningiti (— 0.50), può innalzarsi nelle emorragie (— 0.56 e raramente più).

Ambedue questi criteri non hanno tuttavia grande importanza.

Nè finora è stato controllato, tanto da meritare fiducia come elemento diagnostico, l'aumentato potere emolitico del liquido cefalo-rachidiano, descritto da Bard come costante, quando un po' di sangue di qualunque provenienza si sia mescolato col liquido rachidiano.

Recentemente Neisser e Pollack hanno fatto uno studio sistematico dell'impiego della puntura esplorativa di punti determinati del cranio per la diagnosi di emorragia.

Riportano storie di casi che presentano notevole analogia sintomatica con quelli di emorragia meningea e in cui con la puntura esplorativa cerebrale si è estratto sangue rosso-vivo o per lo più rosso-cupo (sangue vecchio coagulato). I suddetti autori descrivono come non dolorosa nè pericolosa questa puntura esplorativa, e con osservazioni sull'uomo e con ricerche sperimentali stabiliscono i punti da prescegliersi. Trovano molto bene indicati due punti (punti di Kröenlein) per le emorragie della meningea media e uno per i rari ematomi della fossa cranica posteriore e danno criteri per scegliere, a seconda della sintomatologia del caso, volta per volta il punto adatto.

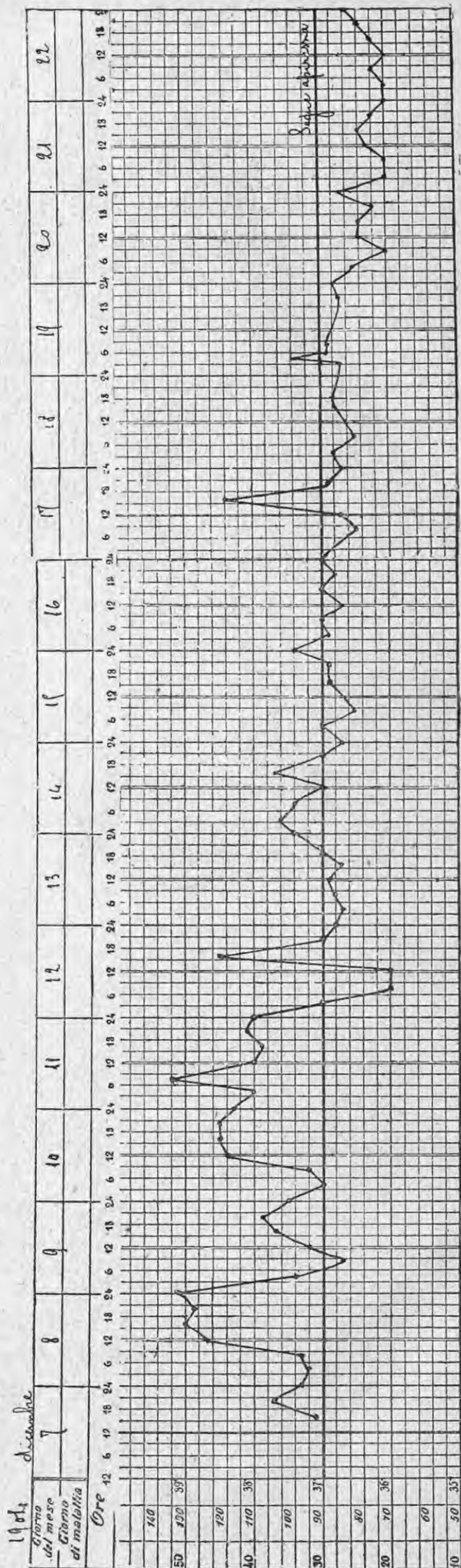
Dal lavoro di Neisser e Pollack risulta che la puntura esplorativa delle

meningi cerebrali non solo non è dannosa, ma può giovare assai per stabilire in modo esatto la diagnosi. In singoli casi la puntura esplorativa è stata di gran vantaggio terapeutico: dopo di essa, i fenomeni morbosi si sono attenuati o sono scomparsi. I casi osservati sono in numero troppo ristretto e le ricerche sperimentali sono troppo personali, perchè sia consentito di dare un giudizio sulle applicazioni cliniche di questo metodo. Esso però va esteso in clinica e va sottoposto a nuove indagini, poichè è largo di promesse.

Le idee tuttavia poco determinate non solo intorno alle emorragie meningee, ma benanco intorno alla disposizione e alla patologia delle meningi stesse, mi hanno indotto a far precedere le più essenziali nozioni anatomiche e cliniche alla relazione dei casi da me osservati. Se ciò mi ha costretto ad una esposizione dottrinale forse troppo lunga, mi dà il vantaggio di avanzare nella parte più propriamente clinica, cioè nella diagnosi, prognosi e cura, con passo più rapido e sicuro.

Casuistica personale.

Caso I. *Anamnesi.* — A... P.... di anni sessanta, viene portato all'ospedale « Policlinico » il 6 dicembre 1904 in grave stato, con forte paresi della metà sinistra e in istato di grave eccitazione. Conserva la coscienza ed è possibile raccogliere qualche dato anamnestico. L'anamnesi, però, venne precisata con inchieste ulteriori. Il padre era bevitore, soffriva di dolori articolari, e morì a circa settanta anni di malattia acuta. La madre pure morì acutamente in età inoltrata. Ha tuttora fratelli e sorelle in buona salute. Egli è venuto su robusto e non ricorda di avere sofferto malattie nella giovine età, eccetto una risipola alla faccia ; non blenorragia nè sifilide. Nel luglio 1879 rimase sotto una frana in una cava di pozzolana e riportò frattura di *tre* costole, frattura e lussazione del femore destro. L'arto destro rimase assai più corto, e determinò una manifestissima zoppia. Nel 1883 ebbe polmonite destra e dopo tre anni circa soffrì di pleurite essudativa a sinistra, guarita con la toracentesi (furono estratti, dice, circa tre litri di liquido citrino). Nel gennaio 1888, essendosi ubbriacato, cadde da un carro, e sembra che abbia avuto la colonna vertebrale dorsale traversata dalle ruote. Perdette per breve tempo i sensi ; trasportato all'ospedale afferma peraltro che non presentò disturbi rilevanti nè delle funzioni gastro-enteriche, nè urinarie, nè motrici, nè sensitive ; ma ricorda un dolore al fianco sinistro per cui gli fu applicata per qualche tempo la vescica di ghiaccio.

Dal 1888 fino a questi ultimi tempi non ha sofferto malattie degne di nota, tutto che vivesse miseramente. Insistendo nelle domande relative alle funzioni nervose, si riesce a sapere che

da qualche anno aveva, ad intervalli, delle vertigini con lieve offuscamento della vista e sensazione di sentirsi cadere in avanti e verso destra, talvolta anche in avanti e verso sinistra. Si apprende ancora che da forse un mese aveva dolore e sensazione di battito alle tempie, specie a destra. E' stato forte fumatore e ancora fuma volentieri. Ha bevuto vino in grande quantità fino a circa dieci anni or sono; ora beve assai meno. Fino a due anni fa era abituato al salasso due volte all'anno: in primavera e autunno.

Tre giorni avanti il suo ingresso all'ospedale, in apparente benessere, senza avere ecceduto nel mangiare o nel bere, senza eccesso di lavoro, perdette la coscienza d'improvviso. Del periodo immediatamente ulteriore abbiamo notizia dai parenti: fu assalito da convulsioni clonico-toniche con emissione di bava biancastra dalla bocca. Qualche ora dopo gli principiò il vomito. Il vomito fu alimentare e abbondantemente mescolato a bile; chè aveva tinta verdastra e sapore amaro. Portato a casa sua ha delirato durante la notte successiva ed ha reietto qualunque cibo gli fu apprestato, fosse solido o liquido. Per tre giorni rimase a letto, impossibilitato a muoversi, con cefalea intensa, vomito a frequenti intervalli, spesso singhiozzo ed in istato di subdelirio che si accentuava nella notte. Le convulsioni non si sono ripetute. Non si sono avuti disturbi della vescica e del retto.

Esame obbiettivo. — Il malato decombe supino. Risponde abbastanza bene alle domande, ma non ha perfetta coscienza di sè, non sa bene di essere all'ospedale e ritiene che la moglie e le figlie debbano assisterlo. Si stanca facilmente e dopo parecchie domande divaga nel rispondere. Si lagna sempre di cefalea. La notte i disturbi psichici si accentuano; fischia e grida invocando i parenti; vuole levarsi di letto e camminare.

L'aspetto del volto è un po' acceso. Nella posizione di riposo l'occhio sinistro è meno aperto del destro; le pliche naso-labiali sono più spianate a sinistra e il corrispondente angolo labiale è più basso. La lingua non è deviata ed ha i movimenti normali. La mobilità dei bulbi oculari è normale; non vi è nistagmo. Negli arti superiore e inferiore di sinistra, la mobilità attiva è possibile, ma fiacca e stentata; la passiva è perfetta; la forza muscolare assai diminuita.

Posto a sedere sul letto cade a sinistra col minimo urto anche se viene spinto verso destra.

I movimenti della colonna vertebrale sono permessi nella regione cervicale sotto l'imperio della volontà e passivamente; più in basso vi è scoliosi *dorso-lombo-sacrale-destra* (curva di compenso per la deformità del femore) e la spostabilità è ridottissima. In piedi non si regge. Nella metà di sinistra del corpo la sensibilità tattile è notevolmente diminuita; circa la sensibilità dolorifica l'infermo si lamenta delle punture, ma non reagisce nè con espressioni mimiche del dolore nè col ritirare in alcun modo l'arto punto.

Le sensazioni di caldo e di freddo sono poco nette.

Punti dolorosi non se ne rinvengono se non alla percussione, anche lieve, del cranio: la metà destra è molto addolorata, specie nella regione parietale.

I riflessi cutanei sono conservati; i profondi non si provocano negli arti superiori, sono deboli negli arti inferiori (rotuleo e achilleo). Non vi è il segno di Babinski.

Sensi specifici normali.

Non si rinvengono distrofie.

La temperatura è sub-febbrile.

La lingua è coperta di patina bianco-sporca. Lo stomaco un po' grande: senza gonfiamento a sinistra arriva all'ascellare media e in basso all'ombellico.

Ventre un po' addolorato. Gorgoglio ileo-cecale. Singhiozzo. Le fecci sono emesse volontariamente più volte al giorno e sono diarroiche (ha preso purganti).

Fegato e milza non presentansi alterati.

L'apparecchio respiratorio non dimostra disturbi di sorta (22-24 respiri).

Il cuore è nei confini normali; dei toni soltanto il 2° aortico è rinforzato. Le arterie periferiche un po' dure ma non serpentine. Il polso è di frequenza (64-75) e ritmo normale; non è pieno.

La vescica si vuota regolarmente. L'urina contiene il 2.5 °/₀₀ d'albumina (Esbach); all'esame microscopico, previa centrifugazione, mostra scarsi leucociti, scarsi globuli rossi e qualche cilindro granuloso. Non si riscontrano altre sostanze abnormi nell'urina.

Riassunto del diario. — L'infermo è rimasto sotto la nostra osservazione dal 7 dicembre al 29 gennaio.

Nei primi 5 giorni di osservazione le condizioni furono gravi: la febbre si fece alta raggiungendo i 38°.6 e 39°.1 con larghe remissioni e financo talvolta con intermittenze; la cefalea intensissima; il delirio accresciuto da allucinazioni visive e accompagnato da fischi, grida ad alta voce e da tentativi di alzarsi.

Le condizioni di motilità si sono conservate quali sono descritte nella storia clinica; la sensibilità al secondo giorno era già tornata presso che normale.

Si sono usati drastici, e si è mantenuta la vescica di ghiaccio alla testa in permanenza.

Nei 5 giorni successivi la febbre a mano a mano è diminuita e ha raggiunto l'apiressia. Le urine sono ritornate in quantità e densità fisiologiche, prive del tutto d'albumina e senza elementi anormali nel sedimento. Ma ha persistito accentuato un grave senso di malessere; la cefalea molestissima; il delirio notturno con allucinazioni e forti grida e fischi, talvolta interrotti da singhiozzi. Si è mantenuta l'emiparesi a sinistra, e si è fatta più dolorosa la cranio-percussione, specie nella regione temporo-parietale destra; si è sviluppata grado a grado rigidità della nuca che, in 3 giorni, ha fissato la testa in posizione opistotonica; era netto il segno di Kernig; si è presentata miosi con scarsa reazione delle pupille alla luce (conservata la reazione accomodatrice); sono insorte sensazioni moleste di freddo agli arti, specie a sinistra; sono insorti decubiti lombo-sacrali superficiali e talvolta le urine sono state emesse inconsciamente.

La sensibilità normale; debolissimi i riflessi rotulei e plantari; assenza del Babinski.

Si è continuato nelle applicazioni di ghiaccio e nell'uso dei drastici, tenendo sempre piantonato l'infermo.

Nelle suindicate condizioni, il 19 dicembre, si è praticata la puntura lombare, riuscita felicemente, malgrado la scoliosi dorso-lombare e la rigidità della colonna vertebrale. Si ottennero 5 cmc. di liquido limpido, di color giallo-ambra; centrifugato non ha lasciato riconoscere elementi cellulari di sorta; *all'esame spettroscopico ha dimostrato nettissime le strie di assorbimento proprie della emoglobina.*

Nei giorni immediatamente successivi il miglioramento è stato marcato. Il delirio si è fatto più calmo ed è svanito in 4-5 giorni. Due giorni dopo la puntura, la testa si piegava abbastanza bene all'indietro, ma limitatamente in avanti, per guadagnare gradatamente in motilità e del tutto riprenderla in 6-7 giorni; contemporaneamente

l'equilibrio in posizione eretta è stato possibile ed è tornata rapidamente la forza muscolare nella ½ sinistra, così che si sono potuti iniziare esercizi di deambulazione.

Dopo 8-10 giorni dalla puntura lombare camminava per la corsia; aveva normali tutte le funzioni vegetative. I disturbi nervosi erano scomparsi, eccetto che il dolore alla percussione nella regione temporo-parietale destra.

Ho esaminato l'infermo un mese e mezzo dopo la sua uscita dall'ospedale: era tornato l'uomo di prima. Si lagnava solo di dolori alle ginocchia, specie nel salire le scale, e presentava tuttavia dolorabilità accentuata alla percussione della tempia destra.

Chi consideri l'insieme del quadro morboso presentato dal nostro infermo, esclude facilmente siasi trattato di un disturbo funzionale, *isterico* o *epilettico*.

Fino all'epoca attuale, malgrado l'alcoolismo e parecchi gravi traumatismi, l'infermo non ha avuto manifestazioni nervose : sarebbe strano fossero insorte a 60 anni e senza motivo determinante. Non si sono rinvenute stigmate.

La malattia si iniziò con convulsioni epilettiformi, nelle quali veniva bava dalla bocca; ma di quel periodo è serbato un vago ricordo e mancarono i rimanenti sintomi (perdita di urine e di fecci, sonnolenza o coma) che sogliono completare l'accesso di *morbus sacer*. V'è stato invece delirio persistente, specie notturno, vomito ostinato e febbre alta che sarebbero sproporzionati rispetto alla mitezza e brevità dei fenomeni tonico-clonici iniziali.

Bisogna peraltro convenire che, data la imponenza dei fenomeni e la loro pronta e completa regressione, il dubbio di un disturbo funzionale non è eliminato se non dalla dimostrazione di versamento ematico nell'asse cerebro-spinale.

Il modo, onde la malattia è insorta, l'età e i precedenti dell'infermo, l'abbondanza dell'albumina (2,5 ‰) e la pronta risoluzione de' fenomeni morbosi avrebbero potuto far sorgere il sospetto d'un accesso uremico. L'esame del sedimento urinario non dimostrava una nefrite: non v'era ipertrofia di cuore. La puntura lombare tolse ogni dubbio.

Ed essa, e l'insorgere senza che abbia preceduto infezione di sorta, e l'esito rapidamente favorevole non consentono che si pensi ad una meningite.

Sarebbe fatuo mettere avanti altre ipotesi diagnostiche per il facile gusto di escluderle. Rimane quindi da ammettere - per il suo brusco insorgere nel completo benessere e per il dileguare rapido e completo - che la sindrome svoltasi nel nostro infermo sia dovuta ad una alterazione del circolo cerebrale. Per ciò stesso occorre ritenere ch'essa siasi stabilita in un organo antecedentemente sano (si esclude l'emorragia consecutiva ad un tumore o ad una affezione sifilitica) e che non abbia provocato gravi lesioni anatomiche.

La lesione vascolare, manifestatasi di botto, in un soggetto con arteriosclerosi non rilevante, senza lesioni cardiache e senza indizi di altri emboli, non è stata certamente una chiusura arteriale, ma una rottura.

L'emorragia può avvenire nella sostanza cerebrale o anche nelle meningi. Si ha abitualmente il torto di considerare troppo poco quest'ultima evenienza. Una emorragia nell'interno della massa cerebrale non parmi probabile nel caso in esame.

Ciò ritengo non già per il risultato della puntura lombare, imperocchè il sangue stravasato nel cervello si versa spesso nei ventricoli e di là può passare, come abbiamo già detto, nel liquido cerebro-spinale; bensì per la limitata deficienza motoria, per i riflessi profondi non esagerati, per la prontezza e completezza della guarigione.

Si giunge quindi, per esclusione, ad ammettere una emorragia meningea.

Discutendo il valore dei sintomi, presi isolatamente e considerati nell'insieme, non sarà ormai difficile giustificare la diagnosi anche con il metodo diretto. Se fino a questi ultimi anni un tal giudizio era soltanto o presuntivo o consecutivo ad un reperto di autopsia, oggi invece può ricevere una dimostrazione clinica sicura: non cessa peraltro di essere delicato e complesso.

Passiamo dunque all'esame dei sintomi presentati dal nostro infermo.

Da qualche tempo andava soggetto a cefalea, localizzata e accompagnata da battiti alla tempia destra. Fenomeni premonitori di tal genere, specie dolore esteso a tutta la testa o a zone estese, specie frontale od occipitale, si trovano riferiti nelle storie esatte di emorragia meningea.

Le convulsioni iniziali non è stato possibile appurare se siano state jacsoniane o generalizzate. Comunque, esse sono in rapporto con un'irritazione corticale. E mentre il vomito ostinato va messo in rapporto della rapidamente aumentata pressione cerebrale, e il delirio di una stimolazione estesa della corteccia cerebrale, la emiparesi sinistra durata qualche giorno serve a localizzare la emorragia meningea nella regione motoria.

Alla stessa conclusione portano la ipoestesia, la ipoalgesia, la ipotermoestesia del lato colpito. La scomparsa pronta dei disturbi sensitivi e motori ci persuade che non erano direttamente lesi i centri o le vie deputate a queste funzioni.

Abbiamo forti argomenti di fatto per escludere che il disturbo funzionale non provenisse da alterazione del sistema nervoso stesso in zone prossimiori a quelle occupate dalle vie psicomotrici: di vero la intensa contrattura della nuca e il segno di Kernig comuni ed evidenti segni di meningite, testimoniano che le membrane di rivestimento cerebro-spinale sono soggette a un processo di infiammazione o almeno di irritazione. A ciò dovrebbe aggiungersi che i riflessi profondi del lato affetto non sono aumentati. La

febbre è un fenomeno costante, o quasi, in tutte le emorragie che toccano i centri nervosi.

L'inizio epilettiforme, seguito da vomito abbondante, e da delirio, il sopravvenire della febbre e l'insorgere, dopo qualche giorno, della contrattura della nuca, questa successione di fenomeni conferma la diagnosi della malattia. Essa riceve la prova decisiva dal reperto ottenuto mediante la puntura lombare: un *liquido giallastro limpido.*

Presenta all'esame spettroscopico le strie caratteristiche di assorbimento dell'emoglobina; rimane limpido e non lascia sedimento con la centrifugazione; non mostra che qualche raro leucocito quando si esamina il fondo del tubetto usato per centrifugare.

I caratteri del liquido rachidiano dimostrano - per la scarsezza del contenuto emoglobinico e per la deficienza di elementi cellulari - che il versamento di sangue nel tessuto areolare è stato pochissimo ed è avvenuto da qualche giorno.

I fatti, quali ho brevemente riassunti, rendono del tutto sicura la diagnosi di *emorragia meningea.*

Ma a me sembra diano eziandio la possibilità di precisarla anche più, localizzandola, sia in superficie, sia in profondità.

Il dolore circoscritto, accompagnato con battiti, della regione temporale che da qualche tempo tormentava l'infermo, lascia pensare che ivi esistesse qualche alterazione meningea.

I fenomeni residuati all'attacco portano direttamente a fissare che sia stata compressa la regione motoria dell'emisfero destro.

Tale circoscrizione della zona lesa e lo scarsissimo passaggio di emoglobina nel liquido cefalo-rachidiano rendono poco probabile che lo stravaso emorragico sia avvenuto nella leptomeninge, e invece inducono a pensare che sia avvenuto nella dura. Ma *extra* od *intra-durale?*

Poichè le emorragie extradurali avvengono ordinariamente in seguito a traumatismi (e qui ogni trauma è mancato), e poichè le emorragie intradurali sono frequenti specie nei bevitori e nell'età avanzata, a me pare logico ammettere che qui siasi trattato di una emorragia sulla faccia interna della dura madre, di un vero *ematoma.*

La forte iperestesia e l'intenso dolore alla cranio-percussione nella regione temporale costituiscono buona conferma diagnostica.

Caso II. — Cameriera di circa 30 anni. Nel gentilizio, un fratello morto di tubercolosi. Nella giovinezza, ella soffrì di gozzo, per cui fu operata dal prof. Kocher. Nè da lei, nè da persone di sua confidenza si appurano malattie o sofferenze pregresse.

Soltanto, una diecina di giorni prima di ammalare, aveva consultato a Milano, per malessere e vaghi dolori di testa, un medico che mise in qualche rapporto detti disturbi con l'ablazione della tiroide e prescrisse leggieri tonici.

Fece il viaggio da Milano a Roma abbastanza bene; ricorda però che la cefalea non era del tutto scomparsa. A Roma giunse di mattina, e tutto il giorno dovette occuparsi a preparare l'appartamento per i padroni.

Verso sera ebbe un forte ed improvviso deliquio; non perdette i sentimenti. Fu posta a letto, e vomitò abbondantemente. Il medico che la visitò attribuì il malessere a strapazzo: prescrisse riposo, e un purgante per l'indomani.

La cefalea e un leggero sopore durarono tutta la notte.

Il mattino seguente, quand'egli tornò a vederla: riscontrò ancora cefalea ed emiparesi destra, modica febbre (tra 37.5 e 38).

Mi pregò di visitarla con lui la sera del giorno successivo.

Confermai i fatti anamnestici suesposti.

All'esame somatico e funzionale ritrovai: che la costituzione e le condizioni della donna erano più che discrete, e che gli organi interni erano sani e ben funzionanti.

I disturbi si circoscrivevano al sistema nervoso.

Mi colpì anzitutto la posizione della malata in leggiero opistotono. La metà destra non era completamente paralitica: l'inferma spostava gli arti sul piano del letto senza sollevarli in toto come gli emiplegici, e compiva qualche movimento al comando, con i singoli segmenti degli arti.

I movimenti passivi presentavano lieve rigidità.

Esisteva netto il segno di Kernig.

I riflessi profondi non erano esagerati.

Non esistevano disturbi di sensibilità: non dolori lungo gli arti o le articolazioni o i tronchi nervosi.

Normali le funzioni della vescica: l'alvo stittico.

Dopo due giorni, in cui persistette la febbre e si accentuò la rigidità della nuca, la donna fu inviata in un ospedale privato.

Così la perdetti di vista per circa un mese.

Il medico di codesto ospedale mi informò che aveva accolto l'inferma in condizioni piuttosto gravi: emiparesi destra, rigidità della nuca, febbre e modico delirio notturno. La cefalea leggiera.

Con cure sintomatiche i sintomi gravi s'erano a poco a poco attenuati e andavano scomparendo.

Prima a dileguarsi, per lisi, fu la febbre; con essa, il delirio.

L'ammalata era rimasta qualche tempo come trasognata; quindi aveva riacquistato integrità completa della coscienza.

Lentamente erano scomparse la rigidità della nuca e l'emiparesi.

Quando la rividi, l'ammalata era in condizioni generali buone: non presentava disturbi degli organi interni nè degli organi dei sensi: compiva abbastanza bene i movimenti anche con la metà destra; aveva forza muscolare a destra poco meno che a sinistra, cominciava a fare qualche passo con andatura un po' incerta, ma non a gambe divaricate e titubante come nelle affezioni del cervelletto.

L'esame completo della sensibilità non mi lasciò riconoscere alcuna alterazione.

Il ripristino della forza muscolare si venne a poco a poco ristabilendo, e con esso la deambulazione.

La guarigione fu completa in circa 2 mesi.

Per le condizioni stesse in cui si svolse la malattia, non mi riuscì di praticare nè un'osservazione più completa nè la puntura lombare.

È interessante questo caso per l'età giovane del soggetto. Il sopravvenire rapido di fenomeni nervosi imponenti dirigeva subito l'attenzione verso una meningite o verso l'isteria.

La diagnosi di meningite tubercolare poteva acquistare credito per il dato anamnestico che un fratello era morto di tubercolosi. Ma io soglio concedere molto più valore alla infeziosità che non alla predisposizione ereditaria nella patogenesi della tubercolosi: e ritengo una petizione di principio servirsi, per argomentare la natura tubercolare di un processo morboso in un individuo, del dato che altri casi esistano in famiglia. La natura tubercolare di un processo acquista consistenza, se la costituzione del soggetto è grama, specie se con esame accurato si riscontrano lesioni residuate a processi specifici (glandole, ossa, articolazioni, polmoni, pleure), se vi è storia clinica di affezioni tubercolari pregresse, se infine sono propri d'un'affezione tubercolare il decorso e i sintomi dalla malattia in atto.

Negli antecedenti dell'inferma e nell'esame somatico nulla legittimava il sospetto d'una meningite tubercolare: nè l'andamento della malattia, per quanto variabili siano le forme cliniche della meningite tubercolare specie negli adulti, vi si adattava.

Infatti la cefalea non molto intensa, l'insorgenza improvvisa dell'emiparesi, la mancanza di sintomi basilari, il sopraggiungere di modica febbre e di contrattura della nuca due giorni soltanto dopo l'insediarsi della malattia, la mancanza della costipazione e della retrazione del ventre e del grido notturno, tutto ciò non era proprio della meningite tubercolare. Tanto meno si accordava con questa diagnosi lo stato generale della paziente: costituiva un vero contrasto vederla in posizione supina obbligata in leggiero opistotono, con la vescica di ghiaccio in testa, e sentirla rispondere con prontezza e precisione ad una lunga serie di domande. L'inferma non si sentiva colpita da una malattia grave e fiduciosa raccontava i suoi disturbi e i suoi precedenti; com'è notorio, non manca quasi mai la coscienza della gravità del proprio stato nei meningitici, nè l'incapacità ad una prolungata attenzione, sia per lo stato apatico, sia per l'insofferenza di ogni stimolo.

Potrebbe parere anche strana la mia insistenza nell'escludere la meningite tubercolare, ora, dopo che l'inferma è guarita. Ma io intendo riferire i criteri di cui mi sono valso la prima volta (in 2ª giornata) che vidi l'inferma, e non dimentico che il criterio postumo della guarigione non ha oggi più valore assoluto.

Per un'affezione isterica, mancava il fondamento nei precedenti della inferma, nel suo carattere psichico, nei disturbi sensitivi e sensoriali; mancava l'occasione da me ricercata presso lei e presso le persone intime; non era propria di essa la forma clinica.

Non si poteva per nessuna ragione pensare ad una sifilide cerebrale o ad un tumore.

Tutto convergeva per fare ammettere una alterazione vascolare.

L'inferma non era clorotica, nè anemica: come supporre trombosi dei seni? Nè la sintomatologia era comparabile. Rimaneva più ovvia l'ipotesi d'una lesione arteriale, e, tolta ogni palese causa di emboli, più propriamente una rottura.

Un'emorragia della cavità cranica s'accordava con la più parte dei sintomi, per quanto poco con l'età dell'inferma.

Non insisterò molto sulle ragioni per cui era difficile ammettere una distruzione di sostanza nervosa. Ne ho trattato a proposito del primo caso. La emiparesi assai lieve, i riflessi profondi della parte lesa non esagerati, la integrità perfetta della coscienza, la contrattura della nuca, il segno di Kernig: tutto ciò poco conveniva con l'ipotesi d'una emorragia endocerebrale.

Come abbiamo visto a proposito del caso primo, questo complesso sintomatico conviene invece perfettamente con l'ipotesi d'un'emorragia meningea.

Un breve periodo prodromico, un deliquio iniziale seguìto da vomito e da paresi, la psiche intatta, la successiva insorgenza di irritazione meningea (contrattura della nuca e Kernig), la febbre, la lenta e progressiva scomparsa d'ogni disturbo, sono fenomeni propri d'un'emorragia delle meningi.

Disgraziatamente non mi fu possibile praticare la puntura lombare. La diagnosi è quindi qui semplicemente presuntiva. Non mi arbitro neppure di spingerla a più fine determinazione di sede. Con probabilità, per la molteplicità e diffusione dei fenomeni, si può ritenere ch'essa sia avvenuta nella leptomeninge in rapporto con le regioni motrici.

Prima di chiudere queste brevi considerazioni, va ricordato che la donna aveva subìto da molti anni la estirpazione di buona parte di tiroide: forse per tumore. È saputo per studi recenti (Gussenbauer, Hollis, Duran, ecc.) che i tumori tiroidei si trapiantano facilmente nelle ossa manifestando predilezioni di sede per le ossa del cranio e della spina: si potrebbe supporre che i disturbi attuali fossero in rapporto con riproduzioni del tumore nell'interno della scatola cranica. Contro tale logica ipotesi sta la rapida insorgenza, i fenomeni di diffusa irritazione delle meningi (febbre, Kernig, rigidità), il miglioramento e in fine la guarigione dell'inferma, la mancanza di altri fenomeni (dolori, rammollimenti ossei) che abbia mai attestato una lesione ossea.

Fine del Volume XII (Sezione Medica)

L. Pozzi, resp.

Tip Nazionale di G. Bertero e C.
(44)